

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

Саратовский государственный университет имени Н.Г.Чернышевского

КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Сборник научных трудов

Под редакцией профессора **А.П.Кривенько**

Издательство
«Научная книга»
2008

УДК [547.72+547.44](082)
ББК 24.236
К82

Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов:

К82 Сб. науч. тр. / Под ред. проф. А.П.Кривенько. – Саратов:

Изд-во «Научная книга», 2008. – 324с.: ил.

ISBN 978-5-9758-0886-8

Обобщены достижения последних лет (2004-2008гг.) в области теоретической и прикладной химии карбонильных и гетероциклических соединений. Представлены данные по синтезу, реакциям, строению, механизмам образования карбонильных, поликарбонильных соединений и полученных на их основе N,O,S,Se,Te,P-содержащих гетероциклических систем.

Для научных работников, преподавателей, аспирантов, специалистов, работающих в области органической химии.

Издание осуществлено при финансовой поддержке
Российского фонда фундаментальных исследований
(грант № 08-03-06010)

УДК [547.72+547.44](082)
ББК 24.236

Сборник издан в авторской редакции

ISBN 978-5-9758-0886-8

© Саратовский государственный
университет, 2008

*К 100-летию
Саратовского
государственного
университета
имени
Н.Г. Чернышевского*

*К 100-летию
профессора
А.А. Пономарева*

АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ ПОНОМАРЕВ
1908 – 1967
К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

В 2008 г. исполняется 100-лет со дня рождения выдающегося ученого, возглавлявшего Саратовскую школу химиков органиков, заведующего кафедрой органической химии Саратовского государственного университета (1955 – 1967 г.г.), профессора, доктора химических наук Пономарева Александра Александровича.

А.А. Пономарев родился в Москве. В 1938 году он окончил химический факультет Саратовского государственного университета, получив диплом с отличием. По ходатайству заведующего кафедрой органической химии СГУ члена-корреспондента АН СССР Челинцева Владимира Васильевича был оставлен в аспирантуре (1938 – 41 г.г.), по совместительству исполнял обязанности ассистента кафедры и интенсивно занимался экспериментальной работой.

Во время учебы в аспирантуре под руководством профессора В.В. Челинцева, Александром Александровичем было успешно выполнено исследование в области химии моно- и дивинилкетонов. Кандидатская диссертация «Получение алкилзамещенных моно- и дивинильных кетонов и карбоновых кислот» была защищена им 21 июня 1941 г. на открытом заседании Ученого совета химического факультета Саратовского государственного университета, а 22 июня 1941 г. он уже был призван в ряды Красной Армии и до 1945 г. (с 23 июня 1941 по сентябрь 1945 г.) находился в действующей армии (Волховский, Ленинградский, Прибалтийский фронты) в звании капитана спецчастей в должности начальника химической лаборатории, был награжден орденом «Красной звезды», медалью «За победу над Германией».

В 1945 г. Александр Александрович возвратился на кафедру органической химии СГУ. С этого времени вся его жизнь и деятельность связана с университетом. Будучи в должности доцента кафедры, он читал общие курсы органической химии для студентов химического, биологического, геолого-почвенного факультетов и спецкурсы «Теория строения органических соединений», «Органический синтез», руководил дипломными работами. Под его руководством начало развиваться оригинальное научное направление, связанное с изучением пятичленных гетероциклических соединений, в особенности производных фурана.

В 1952 г. с должности проректора СГУ Александр Александрович был откомандирован в докторантуру при кафедре органической химии Московского госуниверситета, которую закончил в срок с защитой докторской диссертации на тему «Исследование в области фурановых альдегидов и кетонов и их производных». Научным консультантом Александра Александровича по докторской диссертации был член-корреспондент АН СССР, проф., д.х.н. А.П. Терентьев, крупный ученый в области органической химии.

В 1955 г. А.А. Пономарев был избран заведующим кафедрой органической химии Саратовского университета, ему были присуждены ученая степень доктора химических наук и ученое звание профессора, а в 1957 г. назначен научным руководителем проблемной лаборатории гидрирования и катализа.

В этот период наиболее ярко проявились его способности ученого и отличного организатора. Больших усилий от Александра Александровича потребовало создание проблемной лаборатории гидрирования и катализа, научным руководителем которой он был до последних дней своей жизни. Под его руководством строилось уникальное здание лаборатории высоких давлений – одной из первых в нашей стране. При непосредственном участии Александра Александровича заказывалось и монтировалось оборудование специализированных лабораторий гидрирования и катализа, органического микроанализа,

физико-химических методов исследования. Для проведения работ по каталитическим процессам при высоких давлениях А.А. Пономарев добился строительства специального здания на территории университетского городка – химического павильона.

Под научным руководством профессора А.А. Пономарева по единому плану велись научные исследования на кафедре, НИИ Химии и проблемной лаборатории. С его именем связано развитие химии фурана, азотсодержащих гетероциклов, каталитического синтеза. Широко изучались реакции в условиях гетерогенного катализа, дегидрирование, дегидратация, гидроаминирование при обычном и повышенном давлении, исследовались каталитические свойства платиновых, палладиевых, никелевых, медно-хромовых катализаторов. Большое внимание уделялось рутению и родию. На их основе были разработаны новые типы эффективных катализаторов для каталитического гидрирования гетероциклических и ароматических соединений, получения промышленно важных мономеров для термостойких полимеров, лекарственных препаратов.

А.А. Пономаревым вместе с академиком А.А. Баландиным, автором мультиплетной теории катализа, были установлены и теоретически обоснованы закономерности гидрирования и гидрогенолиза на никелевых катализаторах α,β -непредельных фурановых кетонов и альдегидов, изучено их превращение в соответствующие насыщенные в боковой цепи оксосоединения, спирты, замещенные тетрагидрофураны.

Новые реакции, связанные с раскрытием фуранового цикла путем гидролиза и гидрогенолиза позволили осуществить переходы от соединений фуранового ряда к азотистым гетероциклам. Было открыто превращение в пирролидиновые спирты фурановых аминов с аминогруппой в положении 3 от цикла; изучено каталитическое восстановительное аминирование различных карбонилсодержащих соединений, изучена реакция внутримолекулярной каталитической дегидратации фурановых аминов до 1-азабициклов, осуществлен (стерео)направленный синтез пирролизидинов и пирролизидинов.

Серия работ А.А. Пономарева в соавторстве с И.А. Маркушиной в области электролитического алкоксилирования открыла новое направление этой реакции – интрамолекулярное алкоксилирование γ -фурилалканолов и родственных соединений с образованием гетероспиранов. Полученные продукты использованы в качестве синтонов новых азотсодержащих гетероциклических соединений ряда пиразола, изоиндола (Т.И. Губина, Г.Е. Мариничева).

Об актуальности и теоретической значимости проводимых исследований свидетельствует цитирование опубликованных работ в фундаментальных монографиях и руководствах, в том числе в монографиях А.А. Баландина «Мультиплетная теория катализа», Houben-Well «Methoden der Org.Chemie», «Advances in organic chemistry», в монографии Е.И. Клабуновского «Асимметрический синтез», в учебном руководстве А.П. Терентьева и В.И. Потапова «Основы стереохимии», в химической энциклопедии и др.

Об объеме и интенсивности научных исследований, проводимых А.А. Пономаревым с сотрудниками кафедры и проблемной лаборатории, свидетельствует публикация 270 статей и авторских свидетельств; 56 докладов на 16 научных Всесоюзных конференциях, 50 докладов на зональных и местных конференциях. Написанная им монография «Синтезы и реакции фурановых веществ» стала настольной книгой всех химиков, работающих в области химии фурана.

Александр Александрович был не только одаренным ученым, но и замечательным организатором. По его инициативе, при горячем и энергичном участии в Саратовском университете были проведены первые Всесоюзные конференции по химии фурановых соединений (1959, 1962 г.г.). Эти конференции привлекли большое количество участников из ВУЗов, НИИ и предприятий различных городов. Развитие научных исследований за это время привело к открытию новых реакций, новых методов синтеза, к серьезным теоретическим обобщениям. Новизна полученных результатов подтверждена выдачей комитетом по делам изобретений и открытий при СМ СССР сотрудникам кафедры и

проблемной лаборатории (в ряде случаев с участием студентов) 20 авторских свидетельств на изобретения.

Наряду с глубокими теоретическими вопросами химии гетероциклических соединений, А.А. Пономарева интересовали и вопросы чисто практические: изыскание новых лекарственных препаратов, создание новых, более активных и селективных катализаторов, получение других практически полезных соединений (пластификаторов, растворителей, мономеров).

Александр Александрович был не только блистательным теоретиком, но и замечательным экспериментатором, тщательным и аккуратным, строгим и критическим в интерпретации полученных результатов.

Систематические поисковые работы по синтезу новых препаратов нитрофуранового ряда привели к получению *фуракрилина* и *фуразонала* – новых мощных антимикробных препаратов при лечении инфекционных кишечных заболеваний, по заданию фармкомитета синтезированы противокашлевый препарат *битиодин*, препарат ТНАМ.

По комплексной научно-технической программе «Реактив» разрабатывались методики, оформлялись технические условия, рекламные проспекты, синтезировались опытные образцы реактивов, перспективных в прикладном отношении, главным образом оригинальных соединений полученных на кафедре.

Развитию прикладного аспекта исследований этого периода способствовала организация межвузовской лаборатории Саратовского государственного университета и Саратовского медицинского института (К.И. Бендер, Г.М. Шуб, Л.К. Куликова).

Созданное А.А. Пономаревым научное направление, известное в нашей стране и за рубежом, получило развитие в исследованиях его учеников и последователей. Под руководством А.А. Пономарева выполнено 16 кандидатских диссертаций, 9 защищено при его жизни. Его учениками являются В.В. Зеленкова, А.А. Чеголя, М.Д. Липанова, И.А. Маркушина, М.В. Наричы-на, А.П. Кривенько, А.Д. Шебалдова, В.А. Седавкина, И.М. Скворцов, Л.В. Черкесова, Н.С. Смирнова, В.Н. Кравцова, Н.И. Мартемьянова, Л.Н. Астахова и многие другие. Пятеро из них стали докторами химических наук.

Александр Александрович был прекрасным педагогом. Несмотря на огромную научную и организаторскую работу, проводимую им педагогическую работу, подготовку высококвалифицированных химиков он считал самой главной. Профессор Пономарев увлекательно с привлечением последних научных данных читал общий курс органической химии и спецкурс «Теория строения органических соединений». Его лекции сопровождались богатым лекционным экспериментом, он с большим уважением относился к студентам, пробуждал в них любознательность, всячески поддерживал проявления самостоятельности при постановке эксперимента и обсуждении полученных результатов. Его похвала была для студента и сотрудника высокой наградой. В то же время он был строгим к себе и к окружающим его людям, никогда из-под его пера или пера его учеников не вышла в печать не проверенная много раз или сомнительная по результатам научная работа. Все, кто с ним работал, помнят его строгость и самокритичность в оценке научных результатов.

Александр Александрович успешно сочетал научно-педагогическую работу с общественной деятельностью. Он избирался депутатом Саратовского городского Совета, председателем месткома Саратовского государственного университета, был председателем химической секции химико-экономического Совета Саратовского Совнархоза, входил в состав Всесоюзного Научного Совета по вопросам использования пентозансодержащего сырья, являлся членом редакционной коллегии журнала «Химия гетероциклических соединений».

Быть верным своему призванию до конца – это, пожалуй, самый первый и важный урок, оставленный нам А.А. Пономаревым. Он требовал от самого себя чуть ли не жертвенного служения любимой науке. Упорство, настойчивость, целеустремленность, принципиальность были стилем не только его научной деятельности, но и стилем всей его

жизни. Уже будучи тяжело больным, Александр Александрович не оставил своего поста и работал буквально до последних минут своей жизни, свою тяжелую неизлечимую болезнь он переносил мужественно, и буквально до последнего дня интересы и судьбы других людей волновали его. В этом проявилось его высокое благородство – быть до последней минуты полезным людям. И это последний, но, пожалуй, самый главный его урок.

Александр Александрович внес неоценимый вклад в развитие научно-педагогической школы кафедры, создал научную школу химиков-органиков. Многие из его учеников ведут большую педагогическую и научно-исследовательскую работу в вузах, научно-исследовательских институтах, занимают руководящие посты. Своеобразным отчетом о развитии созданного им научного направления является издание книги «Химия пяти-, шестичленных N-,O-содержащих гетероциклов» (Изд-во: Сарат. ун-та, 1997 г.), большинство глав которой написано учениками и продолжателями научного наследия профессора А.А. Пономарева в области химии фурана и каталитического синтеза. 100-Летию со дня рождения профессора А.А. Пономарева посвящена XI Всероссийская конференция «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2008), проводимая на базе кафедры по ее научной тематике.

А.П.Кривенько

А.В. Аксенов, И.В. Аксенова, П.В. Маликова

ПРИМЕНЕНИЕ РЕЦИКЛИЗАЦИИ 1,3,5-ТРИАЗИНОВ В СИНТЕЗЕ КАРБОНИЛЬНЫХ И ПОЛИЯДЕРНЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Одной из фундаментальных задач, стоящих перед химиками-органиками, является создание эффективных синтетических методов. Это связано с тем, что открываются дополнительные синтетические возможности известных реагентов, особенно в их новых, порой неожиданных комбинациях. Эти дополнительные возможности открывают пути синтеза ранее неизвестных веществ, обладающих полезными свойствами.

К таким веществам относятся полиядерные ароматические и гетероароматические соединения, в том числе, производные пирена и их гетероциклические аналоги. Производными таких соединений являются многие органические люминофоры, красители, например, эффективные лекарственные препараты. В последнее время возрос интерес к подобным структурам, в первую очередь как люминесцентным интеркаляторам, а также в связи с конструированием, так называемых, «молекулярных машин».

Несмотря на многообразие возможных структур азапиренов (около 300) в настоящее время синтезированы лишь некоторые представители, как правило, не содержащие функциональных групп. Это связано, в первую очередь, с отсутствием удобных методов *пере*-аннелирования карбоциклических и гетероциклических ядер к феналенам и азафеналенам. Создание подобных методов требует разработки эффективного универсального способа ацилирования (формилирования) феналенов, который бы легко совмещался с последующим алкилированием, ацилированием и другими подобными реакциями.

Данная работа посвящена решению проблемы региоселективного введения в производные нафталина одной, двух и трех карбонильных групп и *пери*-аннелированию к ним различных ядер как карбоциклических, так и гетероциклических. Работа демонстрирует единство методов ацилирования (формилирования) и гетероциклизации.

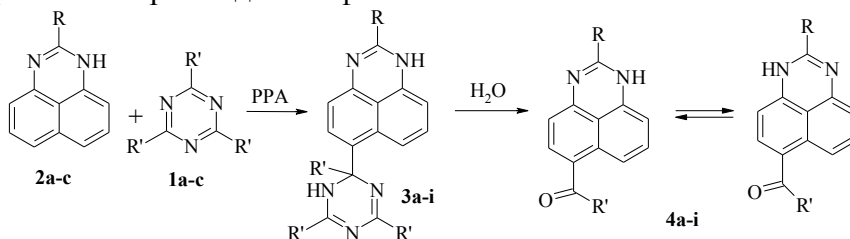
Известно, что 1,3,5-триазин (**1a**) подвергается раскрытию цикла под действием различных нуклеофильных реагентов, выступая предшественником формильной группы. Это его свойство использовалось в синтезе амидинов, перимидинов (**2a**), бензимидазолов, бензотиазолов, бензоксазолов, пуринов и других подобных гетероциклических соединений, формилирования ароматических соединений. Реакция проводится или в отсутствие катализатора, или в присутствии кислот Льюиса в зависимости от активности ароматического соединения. В этих условиях формилирование производных нафталина ограничивается моно формилированием. Существует

только четыре примера [1-4], когда в реакции используется последовательность атомов $\text{CH}=\text{N}-\text{CH}$ триазины **1a**.

В настоящей работе, сообщается о более универсальной системе реагентов 1,3,5-триазины 1/полифосфорная кислота (ПФК) *.

Мы показали, что формилирование соединений **2** можно осуществить триазинами в ПФК.

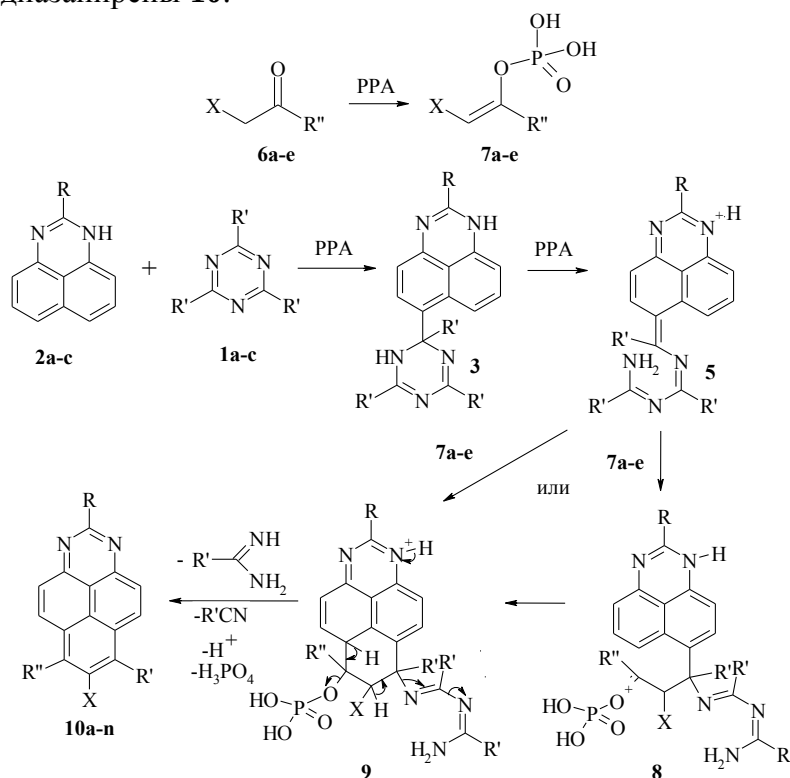
Эта система реагентов эффективна не только для моно формилирования, но и для моно ацилирования различных производных нафталина.



2-4a: R=R'=H; **b:** R=Me R'=H; **c:** R=Ph, R'=H; **d:** R=H, R'=Me; **e:** R=R'=Me;
f: R=Ph, R'=Me; **g:** R=H, R'=Ph; **h:** R=Me, R'=Ph; **i:** R=R'=Ph;

Основываясь на реакции ацилирования (формилирования) перимидинов **2**, мы предложили новый трехкомпонентный метод *пери*-аннелирования карбоциклического ядра к ним, используя триазины **1a-c** в смеси с карбонильными соединениями **6** в ПФК.

Мы предположили, что направление реакции можно изменить в сторону аннелирования карбоциклического ядра, добавив в реакционную смесь карбонильное соединение **5**. В этом случае реакция будет протекать по схеме, включающей енолизацию карбонильного соединения под действием ПФК, его реакцию с интемедиатами **7**, которая может протекать как присоединение по Михаэлю с образованием соед. **8** с последующим замыканием цикла путем электрофильной атаки, или как циклоприсоединение. В любом случае образуется соед. **9**, которое далее превращается в диазапирены **10**:



10a: R=R'=R''=X; **b:** R=Me, R'=R''=X=H; **c:** R=Ph, R'=R''=X=H; **d:** R=R'=X=H, R''=Me; **e:** R=X=H, R'=R''=Me; **f:** R=R'=X=H, R''=Ph; **g:** R=R'=H, R''=Me, X=COMe; **h:** R=R'=H, R''=Me, X=CO₂Et; **i:** R=X=H, R'=Me, R''=Ph; **j:** R=X=H, R'=R''=Ph; **k:** R=R''=Me, R'=H, X=CO₂Et; **l:** R=R'=R''=Ph, X=H; **m:** R=H, R'=R''=Me, X=COMe; **n:** R=R'=H, R''=Ph, X=COMe;

* Использовалась ПФК с 86%-ным содержанием P₂O₅; получена по методике [5].

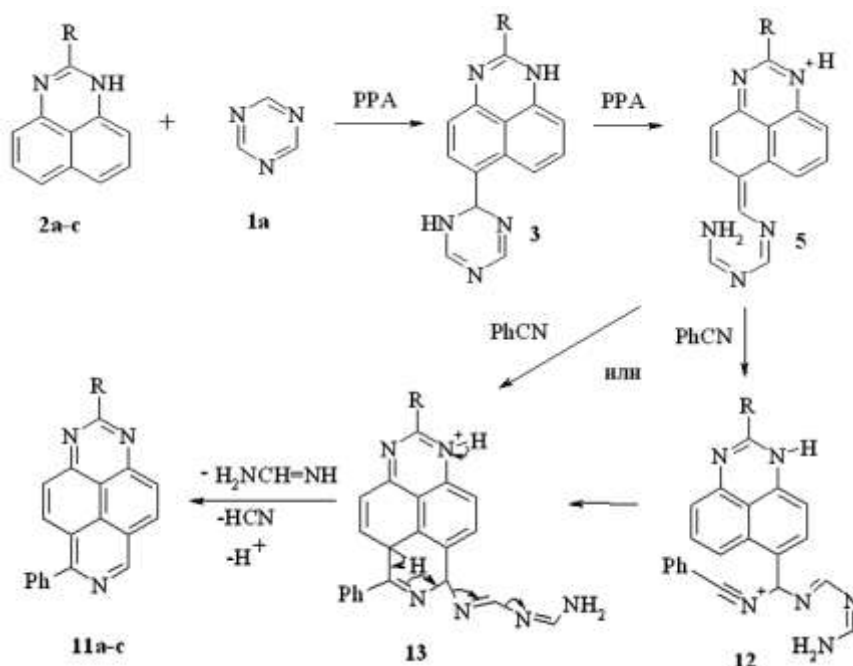
Действительно, реакция 1 ммоль перимидинов **2a-c** с 2 ммоль триазинов **1a-c** и 3 ммоль карбонильного соединения **6a-e** в ПФК приводит к диазапиренам **10d-n** с выходом 43-75%.

Вместо карбонильных соединений можно использовать виниловые эфиры, например, винилбутиловый. Из-за сильной полимеризации последнего требуется брать его 10-кратный избыток и добавлять в реакционную смесь постепенно. Выход диазапиренов **10a-c** в этом случае значительно ниже, чем из карбонильных соединений.

Наши исследования показали, что ароматические нитрилы являются с одной стороны подходящими реагентами для второго ацилирования, с другой стороны менее реакционноспособны, чем триазины.

Действительно, реакция 1 ммоль перимидина **2a-c** с 2 ммоль триазина **1a** и 5 ммоль бензонитрила в ПФК приводит к образованию триазапиренов **11a-c** с выходом 71-75%.

Реакция, вероятно, протекает по следующей схеме:

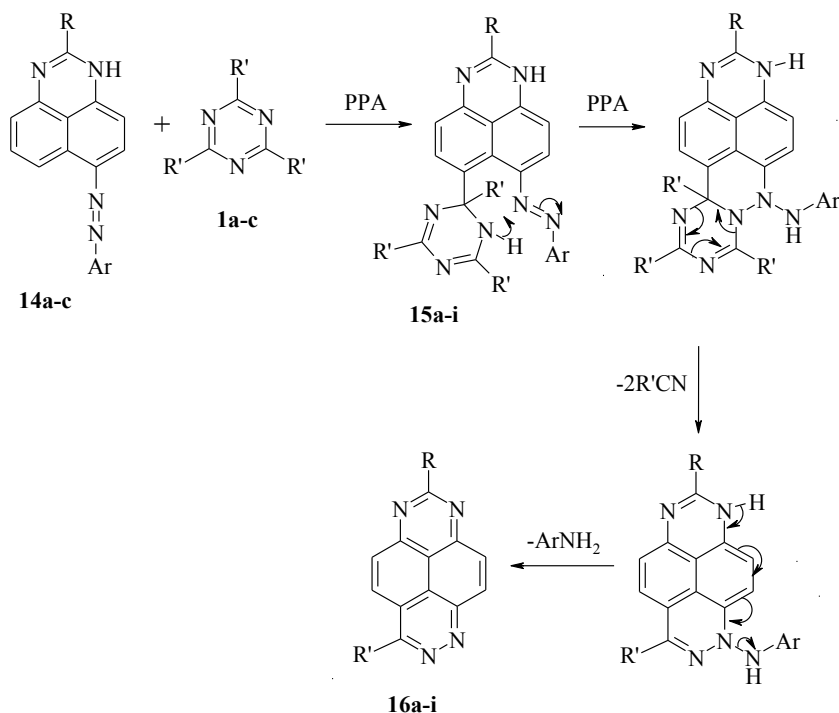


Как и при синтезе 1,3-диазапиренов, образуется интермедиат **3**, раскрытие цикла в котором приводит к соед. **5**. Последующая его реакция с бензонитрилом, может протекать постадийно с промежуточным образованием соед. **12** или как циклоприсоединение приводит к соед. **13** и далее к триазапиренам **11**.

Существующие методы аннелирования пиридазинового ядра к производным нафталина включают создание связей C-N и C=N или связи N-N. Методы, включающие образование связи с ароматическим ядром, отсутствовали.

Основываясь на предыдущих исследованиях, мы предположили, что 1,3,5-триазины **1a-c** будут реагировать с азасоединениями **14a-c**, образуя продукты ацилирования **15a-i**, которые в результате нуклеофильного присоединения по связи N=N с последующим отщеплением двух молекул нитрила и 4-нитроанилина будут образовывать неизвестные ранее 1,2,6,8-тетраазапирены **16a-i**.

Действительно, нагревание соединений **14a-c** с триазинами **1a-c** в ПФК приводит с высоким выходом к тетраазапиренам **16a-i**.



16a: $R=R'=H$; **b:** $R=Me$, $R'=H$; **c:** $R=Ph$, $R'=H$; **d:** $R=H$, $R'=Me$; **e:** $R=R'=Me$;
f: $R=Ph$, $R'=Me$; **g:** $R=H$, $R'=Ph$; **h:** $R=Me$, $R'=Ph$; **i:** $R=R'=Ph$;

Таким образом, в ходе выполнения работы найдена новая система (1,3,5-триазины в ПФК), которая может использоваться как самостоятельно, так и в комбинации с различными реагентами в синтезе продуктов ацилирования перимидинов по *периположениям* – альдегидов и кетонов – производных перимидина. При наличии в *периположении* азагруппы образуются ранее неизвестные 1,2,6,8- тетраазапирены. В присутствии карбонильных соединений образуются 1,3-диазапирены, нитрилов – ранее неизвестные 1,3,7-триазапирены.

Литература

1. Е.А. Филатова, И.В. Боровлев, А.Ф. Пожарский, В.И. Гончаров, О.П. Демидов, *ХГС*, 104 (2006).

Ставропольский государственный университет,
 Ставрополь, e-mail: k-biochem-org@stavsru.ru

А.В. Аксенов, И.В. Аксенова, Д.А. Лобач

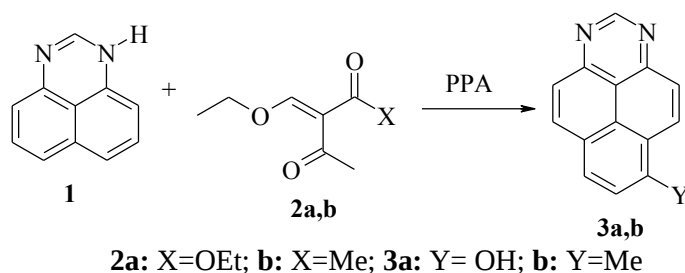
ПРИМЕНЕНИЕ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРОЗВОДНЫХ 1,2,3-ТРИАЗАФЕНАЛЕНОВ (1Н-НАФТО[1,8-DE][1,2,3]ТРИАЗИНОВ) И 1,3-ДИАЗАФЕНАЛЕНОВ (1Н-ПЕРИМИДИНОВ) В СИНТЕЗЕ АЗАПИРЕНОВ

Немногочисленные представители полиазапиренов нашли широкое применение в качестве органических люминофоров, красителей, билдинг-блоков в супрамолекулярной химии; найдены эффективные лекарственные препараты. В последнее время возрос интерес к подобным структурам, в связи с изучением их интеркаляторных свойств, а также с конструированием, так называемых, «молекулярных устройств». Несмотря на

многообразие возможных структур азапириенов (около 300) в настоящее время синтезированы лишь отдельные их представители.

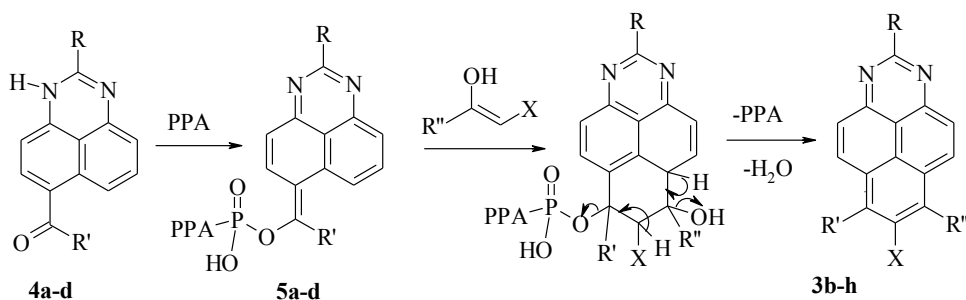
Ранее [1-4], был разработан ряд методов синтеза 1,3-дизапиринов (**3**), основанных на *пери*-аннелировании карбоциклического ядра к перимидинам α,β -непредельными карбонильными соединениями. Общим недостатком этих выше методов является то, что они ограничиваются использованием акролеина, получаемом «in situ» из глицерина, и непредельных кетонов, содержащих в β -положении арильный заместитель. Использование 1,3-дикарбонильных соединений (например ацетилаcetона) не привело к желаемому результату. Мы предположили, что использование более активных алкилирующих реагентов, например, этоксиметиленацетоуксусного эфира (**2 а**) и этоксиметиленацетилаcetона (**2 б**) позволит расширить границы метода. Действительно, соединения **2 а,б** реагируют с перимидином (**1**) в полифосфорной кислоте при 80 °С, неожиданно образуя 6-гидрокси-1,3-дизапирин (**3 а**) и 6-метил-1,3-дизапирин (**3 б**), с выходами 28 и 34% соответственно. Наряду с *пери*-циклизацией в этом случае наблюдается дезацилирование (схема 1).

Схема 1



Ранее [5] мы показали, что карбонильные соединения перимидинового ряда (**4 a-d**) реагируют с 1,3,5-триазидами с образованием 1,3,7-триазапиренов. Легкость электрофильного замещения этих соединений по положению 7 объяснялась возможностью их фосфорилирования с образованием продуктов **5** со свободным *периположением* активированным для атаки электрофилом. Мы предположили, что енольные формы карбонильных соединений будут реагировать с соединением **5**, образуя (в результате циклоприсоединения или последовательной электрофильной атаки) диазапирены **3** (схема 2).

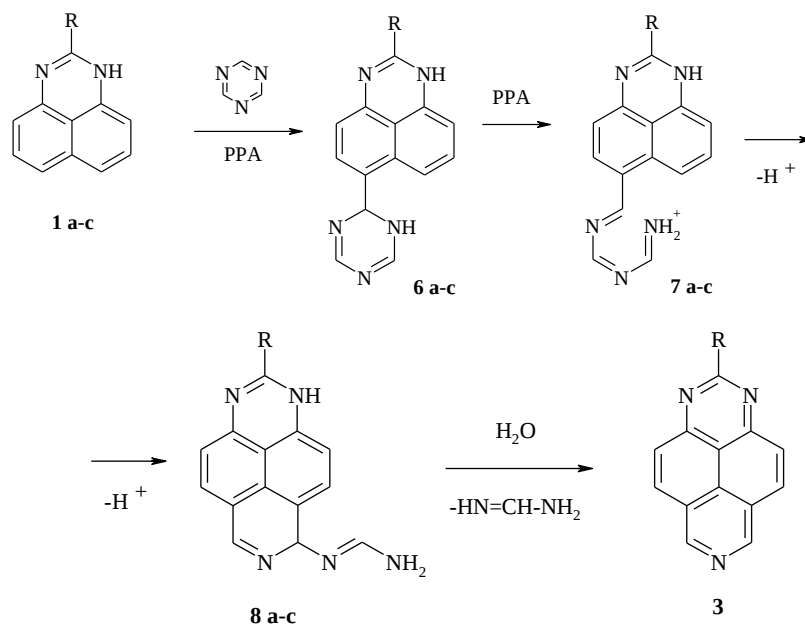
Схема 2



3b: R=R'=X=H, R''=Me; **c:** R=R'=X=H, R''=Ph; **d:** R=R'=H, R''=Me, X=COOEt; **e:** R=X=H, R'=R''=Me; **f:** R=X=H, R'=Me, R''=Ph; **g:** R=H, R'=R''=Ph, X=H; **h:** R=R'=R''=Ph, X=H; **4,5a:** R=R'=H; **b:** R=H, R'=Me; **c:** R=H, R'=Ph; **d:** R=R'=Ph

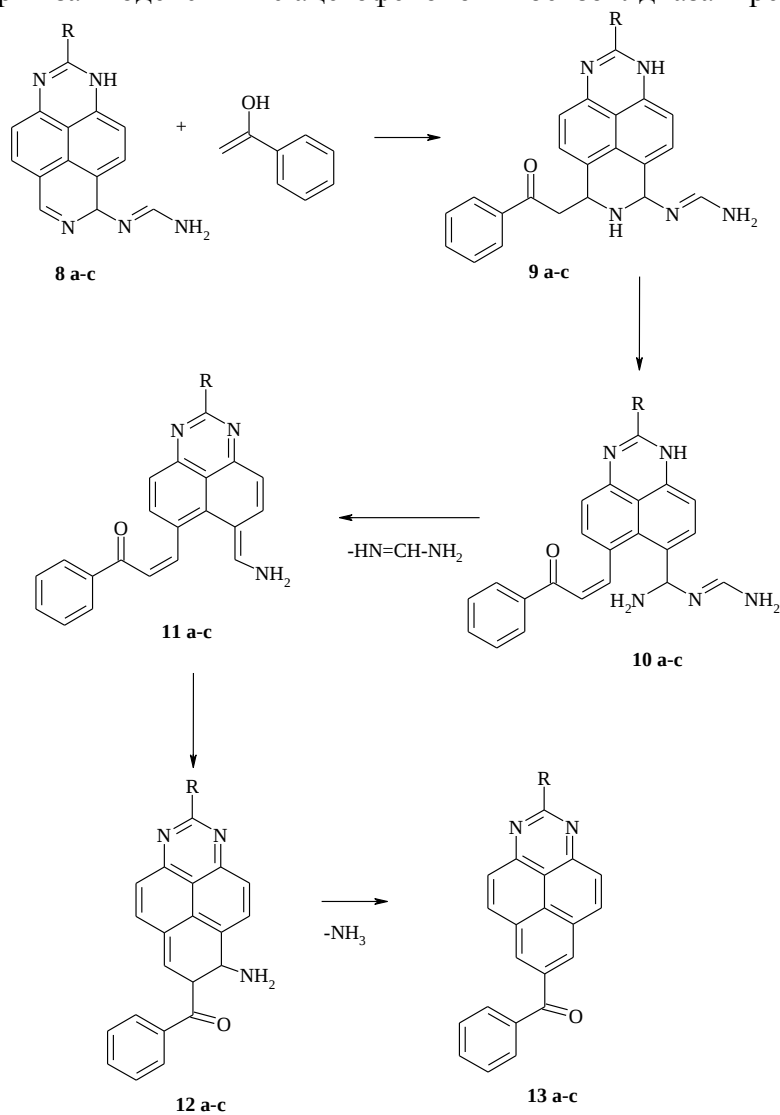
Действительно, реакция соединений **4 a-d** с карбонильными соединениями в полифосфорной кислоте (PPA) приводит к диазапиренам **3 b-h** с выходом 21-67%. Реакция с ацетоуксусным эфиром, в отличие от ацетилаcetона не сопровождается дезацилированием и приводит к продукту алкилирования **3 d**, а не ацилирования.

Ранее, был разработан метод синтеза 1,3,7-триазапиренов, основанный на *периннелировании* пиридинового ядра к перимидинам [6] по схеме:



R=H, Me, Ph

Мы показали, что из **8 a-c** при обработке водой реакционной смеси образуется триазапирен **3**, а при взаимодействии с ацетофеноном – бензоилдиазапирены **13 a-c**.

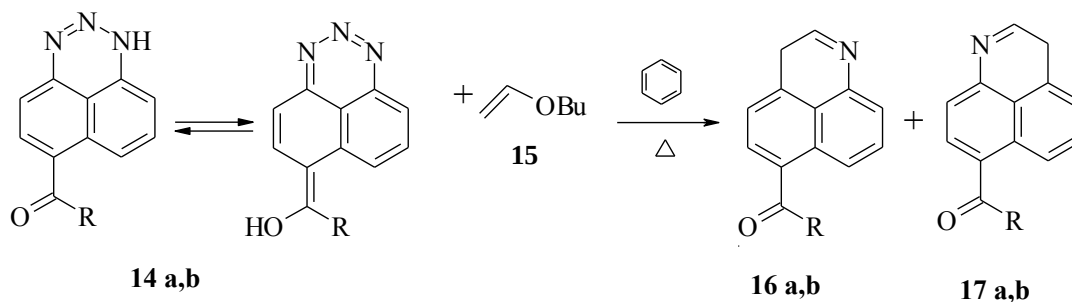


R=H, Me, Ph

Взаимодействие перимидинов **1 а-с** с полуторократным избытком 1,3,5-триазина в полифосфорной кислоте (РРА) и последующая обработка реакционной смеси ацетофеноном приводит к образованию ранее неизвестных 7-бензоил-1,3-дизапиринов **13** с выходом ~ 60%.

Образование дизапиринов **13** из соединения **8**, вероятно, протекает по схеме, включающей нуклеофильную атаку енольной формы ацетофенона, последующее раскрытие цикла, отщепление формамидина, электроциклическую реакцию и отщепление аммиака.

Известно [7], что *пери*-аннелирование карбоциклического ядра можно произвести при помощи последовательных стадий конденсации двух карбонильных соединений с последующей циклизацией. Потытавшись перенести этот подход на 1,2,3-триазафеналены мы предположили, что взаимодействие 6(7)-ацетил(бензоил)-1,2,3-триазафеналенов с винилбутиловым эфиром должно привести к замыканию цикла с образованием 1,2,3-триазапиринов. Однако, неожиданно кипячение соединений **14** с трехкратным избытком винилбутилового эфира (**15**) в бензоле привело к образованию с количественным выходом смеси соответствующих ацил-производных 3*H*-1-азафеналена (**16**, **17**). Соотношение продуктов 1:1 в случае ацетил-производных и 3:1 в случае бензоил-производных с преобладанием 6-изомера. Разделить смесь изомеров нам не удалось из-за их близкой хроматографической подвижности.



R = Me, Ph

Вероятно, реакция протекает через последовательность стадий, включающую циклоприсоединение и циклоэлиминирование. Образование смеси продуктов обусловлено возможностью существования соединения **14** в растворах в виде двух таутомеров. 1,2,3-Триазафенален, который образовывать хиноид не может, в реакцию с винилбутиловым эфиром не вступает. Следует отметить, что до сих пор были известны только фотохимические варианты подобных превращений [8].

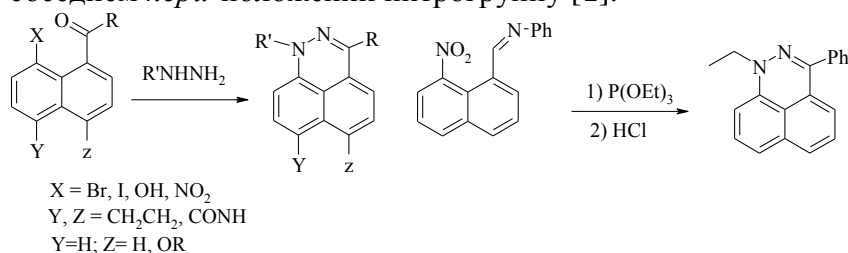
Литература:

1. И.В. Боровлев, О.П. Демидов, *ХГС*, 1612 (2003) (обзор).
2. A. Edel, P.A. Marnon, J.P.Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, 26, 727 (1985).
3. И.В. Боровлев, А.В. Аксенов, А.Ф. Пожарский, *ХГС*, 1579 (1997).
4. И.В. Боровлев, О.П. Демидов, А.Ф. Пожарский, *ХГС*, 1109 (2002).
5. А.В. Аксенов, И.В. Боровлев, С.В. Писаренко, И.В. Аксенова, *ХГС*, (в печати).
6. Aksenov, A. V.; Borovlev, I. V.; Aksenova, I. V.; Pisarenko, S. V.; Kovalev, D. A. *Tetrahedron Lett.* 49, 707 (2008).
7. P. Flowerday, M. J. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 1035 (1969).
8. I. K. Lewis, R. D. Topsom, *Aust. J. Chem.*, 923 (1965).

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,6,8-ТЕТРААЗАПИРЕНА

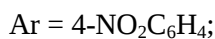
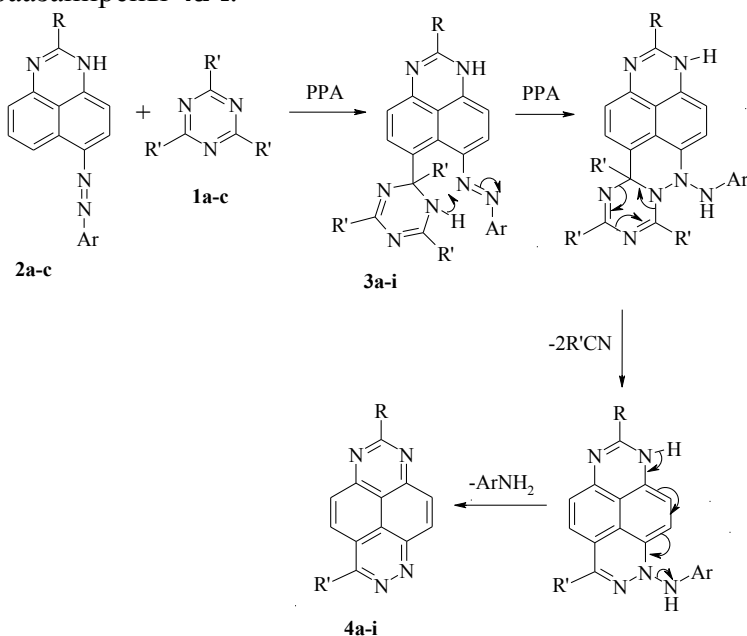
Данная работа посвящена синтезу ранее неизвестного класса гетероциклических соединений – производных 1,2,6,8-тетраазапирена. Задача синтеза таких соединений из перимидинов **2** сводится к *пери*-аннелированию пиридазинового ядра.

Существующие методы аннелирования пиридазинового ядра к производным нафталина включают или создание связей C-N и C=N, или связи N-N. Первое достигается взаимодействием с гидразинами соединений, содержащих в соседних *пери*-положениях нафталинового ядра карбонильную группу и галоген, гидроксильную или нитрогруппу [1-4], второе – частичным восстановлением оснований Шиффа, содержащих в соседнем *пери*-положении нитрогруппу [1]:



Методы, включающие образование связи с ароматическим ядром, отсутствовали. В этой работе, предлагается ряд таких методов.

Мы предположили, что 1,3,5-триазины **1a-c** будут реагировать с доступными азасоединениями **2a-c**, образуя продукты ацилирования **3a-i**, которые в результате нуклеофильного присоединения по связи N=N с последующим отщеплением двух молекул соответствующего нитрила и 4-нитроанилина будут образовывать неизвестные ранее 1,2,6,8-тетраазапирены **4a-i**.



Действительно, нагревание соединений **2a-c** с триазинами **1a-c** в ПФК приводит с высоким выходом (таблица 1) к тетраазапиренам **4a-i**.

Соединения **4** могут так же быть получены из продуктов азасочетания 1,8-нафтилендиаминa **5**. В этом случае требуется трехкратный избыток триазина **1a-c**.

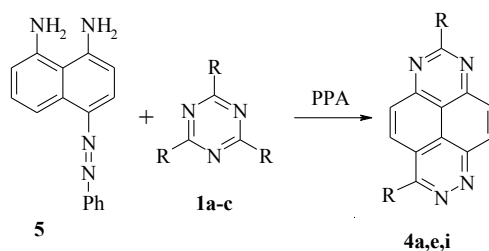
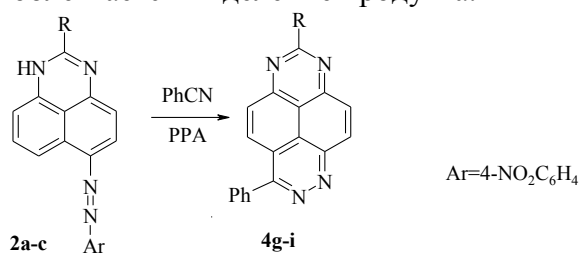
1,2,6,8-Триазапирены **4**.

Таблица 1.

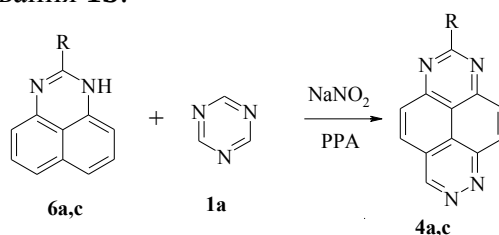
Триазапирен	R	R'	Выход (%), из		
			2	5	6
4a	H	H	38	35	16
4b	Me	H	41	-	-
4c	Ph	H	44	-	12
4d	H	Me	31	-	-
4e	Me	Me	43	37	-
4f	Ph	Me	39	-	-
4g	H	Ph	28 (47*)	-	-
4h	Me	Ph	24 (43*)	-	-
4i	Ph	Ph	25 (51*)	25	-

*Вместо 2,4,6-трифенил-1,3,5-триазина (**1c**) использовался бензонитрил

Вместо трифенилтриазина можно использовать бензонитрил. В этом случае выход соединений **4g-i** выше и облегчается выделение продукта.

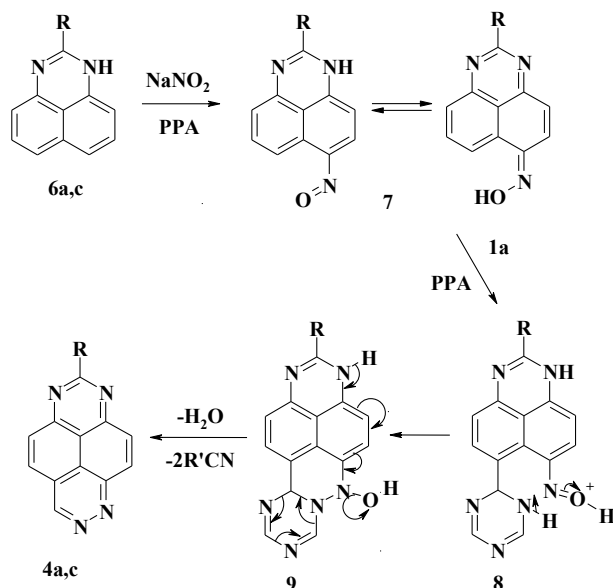


Нами разработан метод синтеза соединений **4**, основанный на трехкомпонентной реакции перимидинов **6a,c** с триазином **1a** и нитритом натрия в ПФК. Реакция легко протекает при 60-700С. Однако, выход оказался невысоким (таблица 1). При использовании 2,4,6-триметил-1,3,5-триазина (**1b**) тетраазапирены **4** не образовывалось, вероятно, из-за нитрозирования **1b**.



Следует отметить отсутствие среди продуктов реакции нитропроизводных перимидина. Вероятно, реакция протекает через ряд последовательных стадий. На

первой стадии происходит нитрозирование перимидинов **6a,c**. Далее нитрозосоединения **7** ацилируются триазином **1a** с образованием нитрозосоединения **8**. Последнее циклизуется в соед. **9**, которое превращается в продукт **4**.



Эта схема подтверждается отсутствием продуктов ацилирования перимидина (ТСХ).

В результате выполнения этой работы удалось разработать 4 метода синтеза ранее неизвестных 1,2,6,8- тетразапиренов.

Литература

1. Mezheritskii V.V., Tkachenko V.V. Synthesis of *Peri*-annelated Heterocyclic Systems. // *Adv. Heterocyclic Chem.* 1990. Vol. **51**. P. 1.
2. Lacy Ph.H., Smith D.C.C., Synthesis of 1*H*-Benzo[*de*]cinnolines (1*H*-1,2-Diazaphenalenenes). // *J. Chem. Soc. (C)*. 1971, P 747.
3. Lacy Ph.H., Smith D.C.C., 1 *H*-Benzo[*de*]cinnoline and 8-Hydroxy-1-naphthonitrile. // *J.Chem.Soc. Perkin Trans I*. 1975, P. 419.
4. Аксенова И.В., Сапрыкина Н.Г., Аксенов А.В., Синтез 1*H*-бензо[*de*] циннолинов из нитронафталинов. // *ЖОрХ*, 2008. Т. 44. Вып.1, С. 148.

Ставропольский государственный университет,
Ставрополь, e-mail: k-biochem-org@stavsru.ru

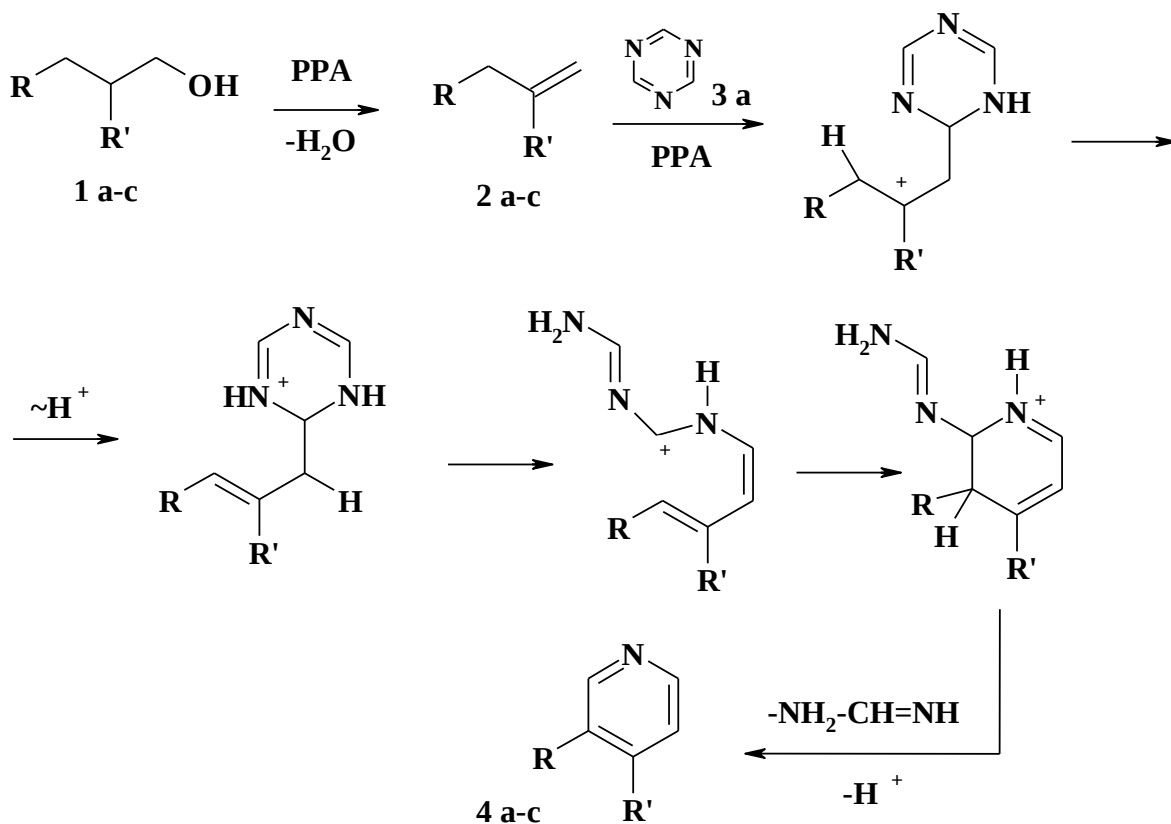
А.В. Аксенов, И.В. Аксенова, И.В. Маликова, А.М. Жиров

СИНТЕЗ ПИРИДИНОВ РЕАКЦИЕЙ 1,3,5-ТРИАЗИНОВ СО СПИРТАМИ

Ранее [1] нами было открыта и изучена реакция *peri*-аннелирования феноленов и азафеноленов системой триазины – полифосфорная кислота. В настоящей работе сообщается об аннелировании пиридинового цикла алифатическими соединениями. Мы предположили, что открытая реакция может быть перенесена на алкены. Однако в реакции алкенов с триазинами выделить продукты аннелирования не удалось из-за

сильной полимеризации. Мы предположили, что вместо алкенов можно использовать алифатические спирты **1a-c**, которые в процессе реакции (нагревание в полифосфорной кислоте) будут отщеплять воду, давая алкены **2a-c**. Последние будут реагировать с 1,3,5-триазином **3a** с образованием соответствующих пиридинов **4a-c** (схема 1).

Схема 1

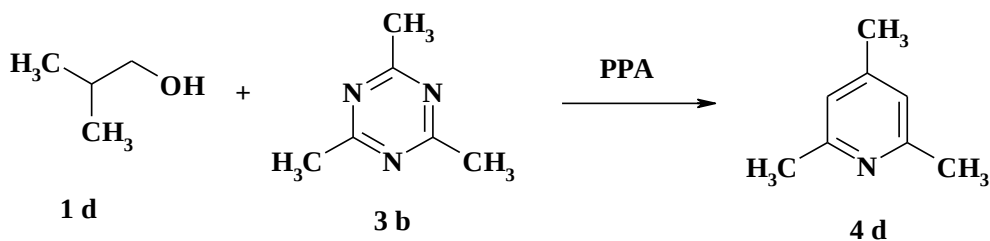


a: R=Me, R'=H; b: R=H, R'=Me; c: R=Am, R'=H

Действительно реакция спиртов с 1,3,5-триазином в полифосфорной кислоте* (PPA) приводит к образованию пиридинов с выходами 32-48 %.

Реакцию также можно осуществить, используя замещенные триазины. Так при взаимодействии изо-бутанола **4 d** с 2,4,6-триметил-1,3,5-триазином нами был получен колидин **5 d** с выходом 44% (схема 2).

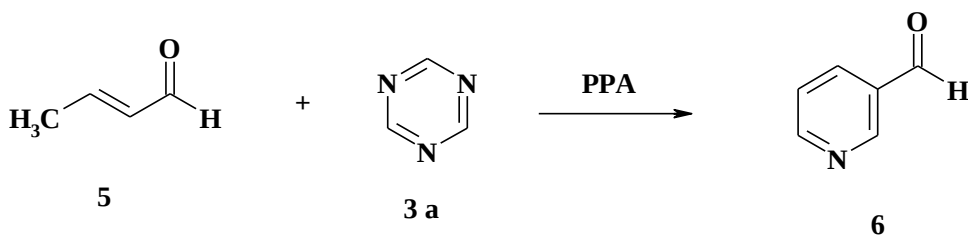
Схема 2



При наличии в алкене электроноакцепторной группы реакцию удалось осуществить на примере кротонового альдегида **5** (схема 3). Выход пиридин-3-карбальдегида **6** в этом случае составил 36%.

* Использовалась ПФК с 86% содержанием P_2O_5 , получена по методике [2].

Схема 3



Таким образом мы показали, что использование системы триазины – ПФК возможно в алифатическом ряду.

Литература:

1. Aksenov, A. V.; Borovlev, I. V.; Aksenova, I. V.; Pisarenko, S. V.; Kovalev, D. A. *Tetrahedron Lett.* **49**, 707 (2008).
2. F. Uhlig, *Angew. Chem.*, 66, 435 (1954).

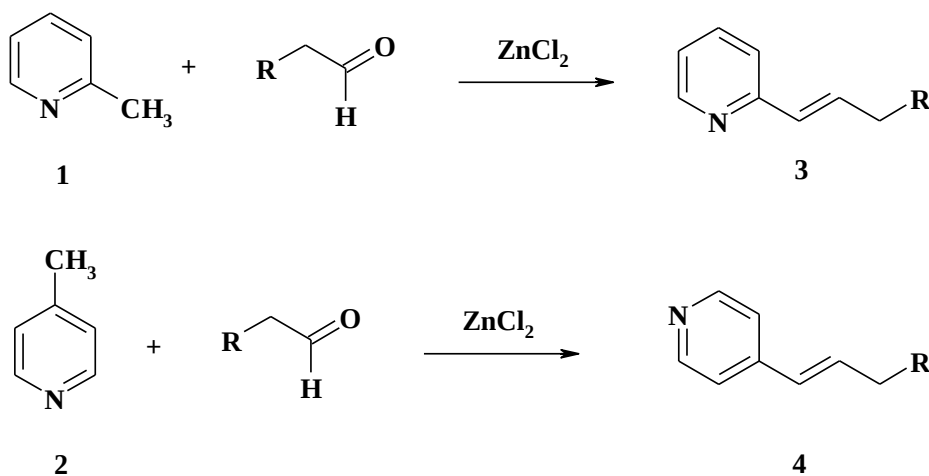
Ставропольский государственный университет,
Ставрополь, e-mail: k-biochem-org@stavsru.ru

А.В. Аксенов, И.В. Аксенова, О.А. Немыкина

СИНТЕЗ ДИПИРИДИЛОВ РЕАКЦИЕЙ 1,3,5-ТРИАЗИНОВ С ВИНИЛПИРИДИНАМИ

Продолжая исследование синтетических возможностей системы триазины - полифосфорная кислота мы изучили реакцию с пиридинами, содержащими заместители с кратной связью. Исходные соединения 3 и 4 были получены конденсацией α - и γ -пиколина (1 и 2) с альдегидами по известной методике [1] (схема 1).

Схема 1

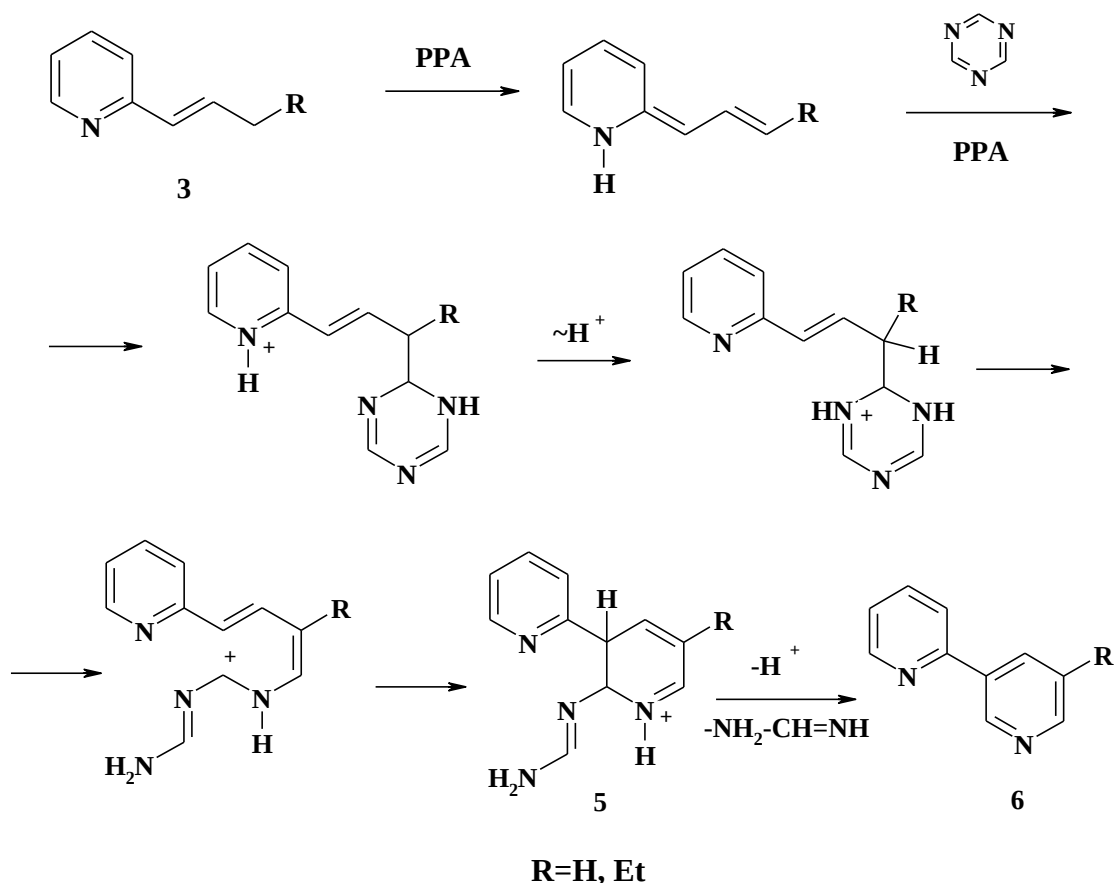


R=H, Et

Мы показали, что при взаимодействии винилпиридинов с триазином в ПФК* (PPA) с выходом 55-72% образуются 2,3-дипиридилы. Вероятно, реакция протекает по следующему механизму (схема 2).

На первой стадии происходит образование дигидротриазина, далее в результате раскрытия триазинового цикла и последующего внутримолекулярного формилирования енаминов промежуточного продукта 5. Отщепление амидина от последнего приводит к дипиридилам 6.

Схема 2



Аналогично протекает реакция и с γ -пиколином 4.

Таким образом, нами показано, что система реагентов триазин – полифосфорная кислота пригодна для синтеза бисгетероциклов.

Литература:

1. Edith Graef, James M. Fredericksen, and Alfred Burger, *J. Chem. Soc.* 257 (1946).
2. F. Uhlig, *Angew. Chem.*, 66, 435 (1954).

Ставропольский государственный университет,
Ставрополь, e-mail: k-biochem-org@stavsru.ru

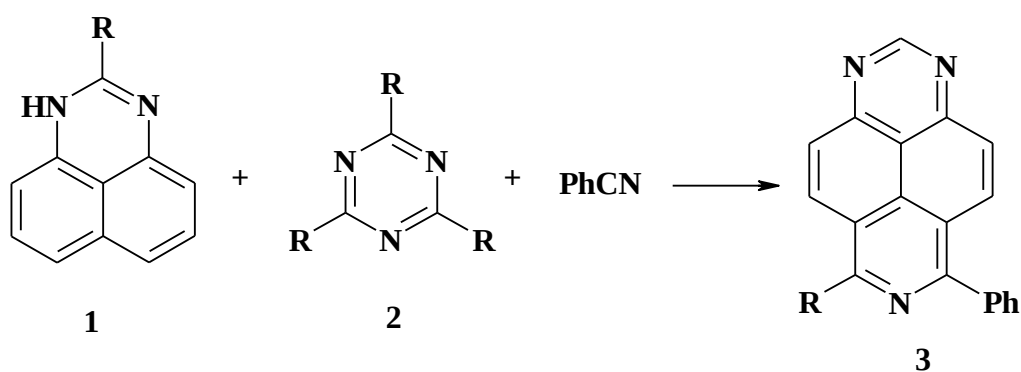
* Использовалась ПФК с 86% содержанием P_2O_5 , получена по методике [2].

СИНТЕЗ 2-R-8-МЕТИЛ-1,3,7-ТРИАЗАПИРЕНОВ

Одним из наиболее продуктивных и интенсивно развиваемых направлений в химии гетероциклических соединений является химическая модификация природных и синтетических биологических активных веществ. Азотосодержащие гетероциклические соединения являются традиционным объектами, проявляющими различные виды биологической активности.

Ранее были получены системы 1,3,7-триазапиренов на основе перимидина (**1**) в присутствии полифосфорной кислоты (PPA) и триазина по схеме 1.

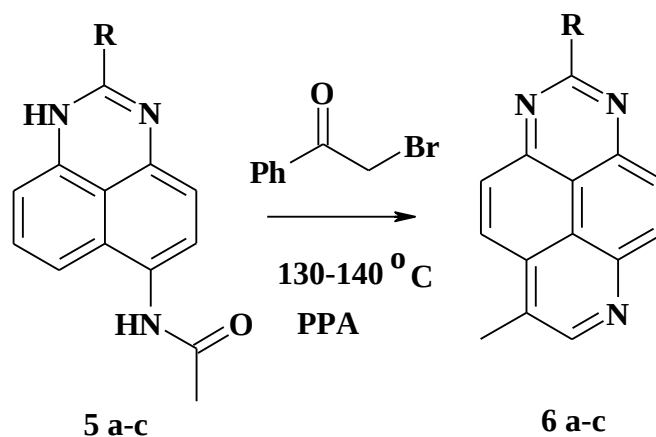
Схема 1

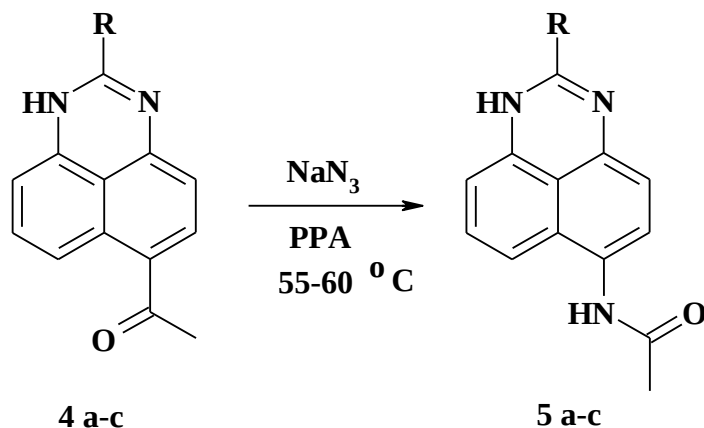


1, 2, 3: R=Me, Ph, H

1,3,7-Триазапирены таким методом невозможно получить. Нами был предложен способ получения производных 1,3,7-триазапиренов-2-R-8-метил-1,3,6-триазапиренов **6a-c** взаимодействием 2-R-6(7)-ацетаминоперимидинов (**5 a-c**) с трехкратным избытком фена-цилбромида в присутствии полифосфорной кислоты (PPA) при температуре 130-140 °C (схема 2).

Схема 2





4, 5, 6 a-c: R=Me, Ph, H

Производные 2-R-6(7)-ацетаминперимидинов (5 a-c) получали на основе реакции Шмидта, действием азид натрия в присутствии полифосфорной кислоты (PPA), при температуре $55-60^\circ\text{C}$. Выход составляет около 78% (схема 3).

Ставропольский государственный университет,
Ставрополь, e-mail: k-biochem-org@stavsru.ru

А.В. Аксенов, Н.Ц. Караиванов, Н.В. Демидова, А.Б. Кумшаева

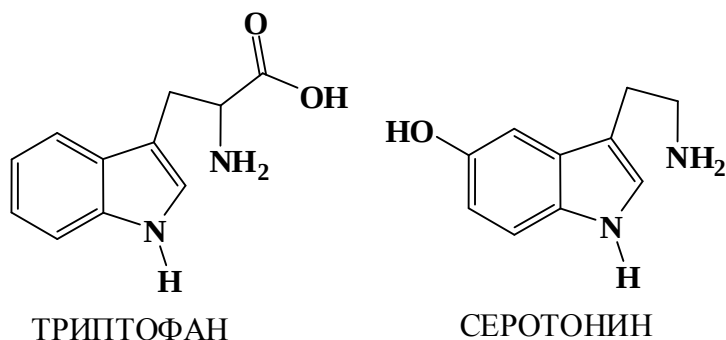
СИНТЕЗ 6-R-2-МЕТИЛ-1Н-1,5,7-ТРИАЗА-ЦИКЛОПЕНТА[CD]ФЕНАЛЕНОВ

Индолы – наиболее широко распространенные в природе гетероциклические соединения. Незаменимая аминокислота триптофан входит в состав большинства белков, а также служит биосинтетическим предшественником триптамин-, индол- и 2,3-дигидроиндолсодержащих вторичных метаболитов. Производные триптофана растительного происхождения включают β -индолилуксусную кислоту (гормон, регулирующий рост растений), а также огромное число и структурное разнообразие вторичных метаболитов - алкалоидов индольного ряда.

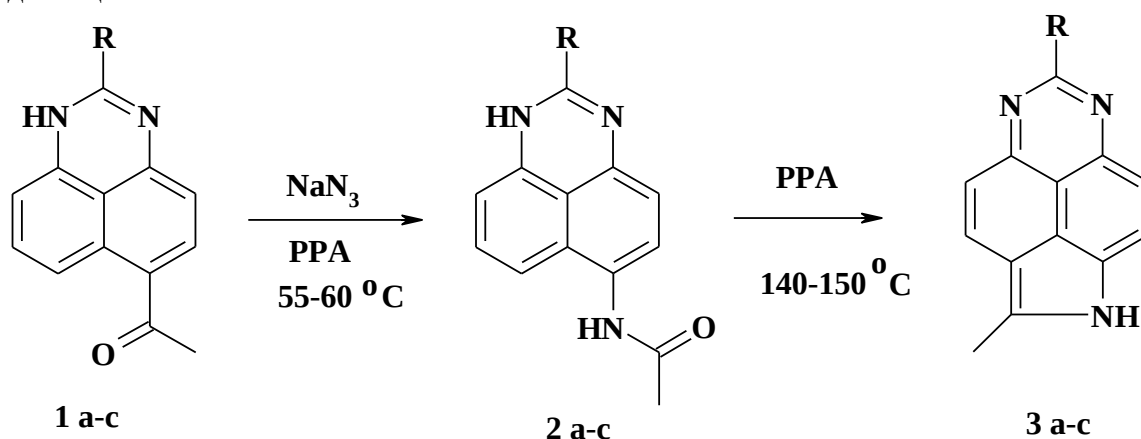
Благодаря своей потенциальной физиологической активности, индольные алкалоиды нашли широкое применение в медицине, однако в большинстве случаев они вытесняются синтетическими препаратами.

В организме животных серотонин (5-гидрокситриптамин) играет очень важную роль нейротрансмиттера в центральной нервной, а также в сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной системах.

Поэтому разработка новых производных индолов является актуальной задачей химика-синтетика.



Нами был предложен способ получения производных индольного ряда 6-R-2-метил-1H-1,5,7-триазапентациклопента[cd]феналена **3a-c** на основе внутримолекулярной конденсации.



1, 2, 3 a-c: R=Me, Ph, H

Мы получили производные 2-R-6(7)-ацетаминоперимидинов (**2 a-c**) на основе реакции Шмидта, действием азид натрия в присутствии полифосфорной кислоты (PPA), при температуре 55-60 °C, с выходом 78%. Соответствующие амиды нагревали в полифосфорной кислоте при температуре 140-150 °C. Выход индольных производных **3a-c** составил от 80 до 83 %.

Ставропольский государственный университет,
Ставрополь, e-mail: k-biochem-org@stavsru.ru

А.В. Аксенов, Н.Ц. Караиванов, Н.В. Демидова, С.В. Щербаков

СИНТЕЗ 2-R-7-МЕТИЛ-1,3,6,8-ТЕТРААЗАПИРЕНОВ

Системы гетероциклов 1,3,6,8-тетраазапиренов были синтезированы из тетрааминонафталинов и бензойной и муравьиной кислот (схемы 1,2). Сам тетрааминонафталин был получен восстановлением соответствующих нитропроизводных.

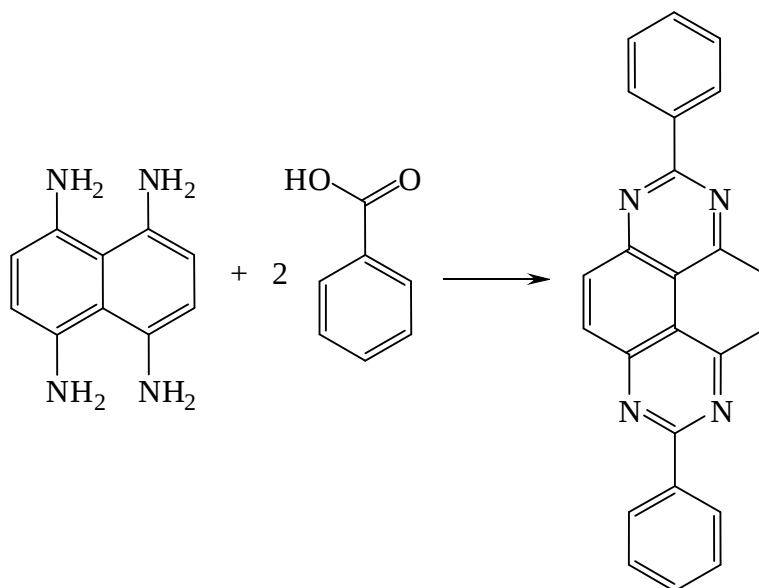
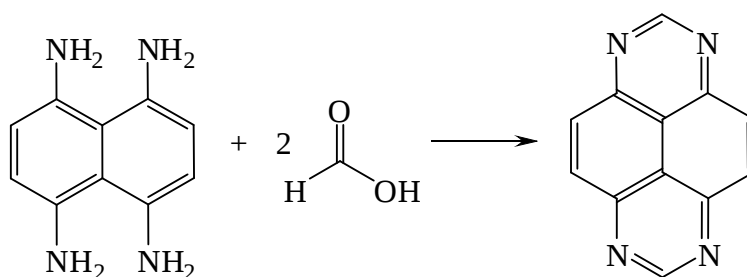
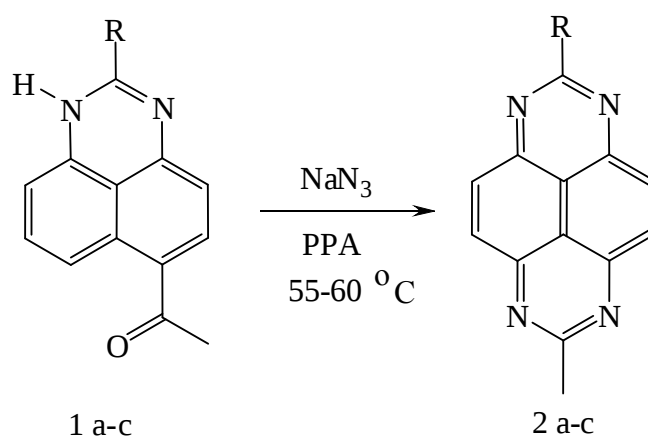


Схема 2



Нами было предложено получение производных 1,3,6,8-тетраазапиренов 2-R-7-метил-1,3,6,8-тетраазапиренов 2a-c (схема 3). По этому методу можно получать как симметричные так и несимметричные тетраазапирены, нагреванием соответствующих ацетилпроизводных с азидом натрия в присутствии полифосфорной кислоты (PPA) при 55-60 °C.

Схема 3



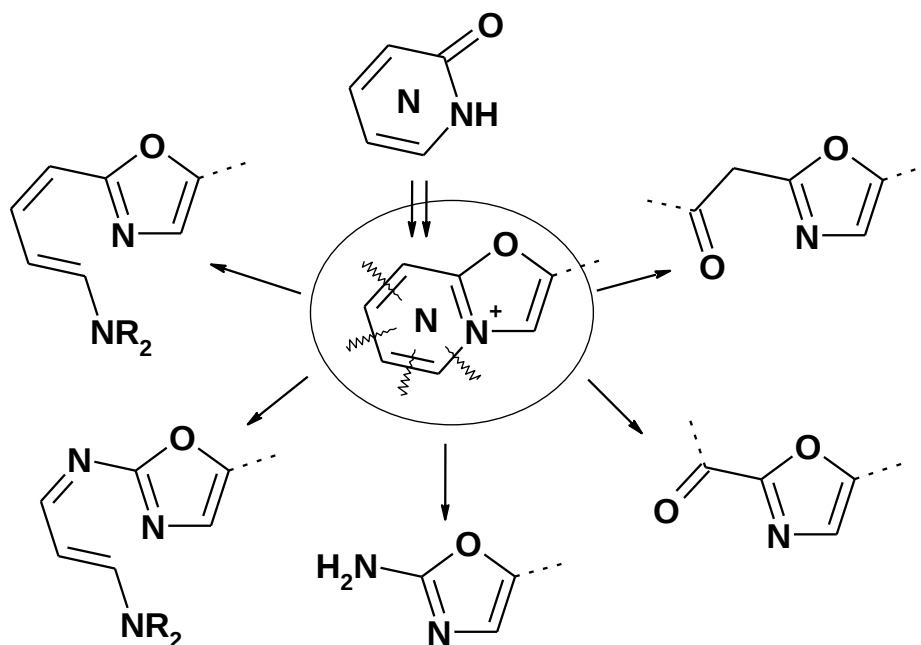
1, 2 a-c: R=Me, Ph, H

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ СИНТЕЗА 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ОКСАЗОЛОВ

Нами предложена [1,2] новая необычная стратегия синтеза функционализированных оксазолов двухступенчатой модификацией α -оксопроизводных азинов (пиридонов, пиримидонов, пиразинов).

На первой стадии к тройке атомов N-C=O азинона осуществляется (действием α -бромкетона и дегидратацией) региоселективная надстройка катионоидного оксазольного цикла (по типу методологий Габриэля или Брэдшера).

На второй стадии под действием азотсодержащих нуклеофилов (вторичных аминов или гидразина) осуществляется региоселективное расщепление азинового цикла с образованием ковалентного 2-замещенного оксазола. В зависимости от местоположения (и наличия) аза-группы в азиновом кольце, заместителем в положении 2 оксазола оказывается аминобутадиен или аза-диен, ацил, метилкетон, аминогруппа:



При действии СН-кислот (или при наличии СН-кислотной СН₃-группы в азиновом цикле) могут получаться конденсированные пирролы или 2-арилоксазолы.

Литература

1. Babaev E.V., Efimov A.V., Maiboroda D.A., Jug K. // Eur.J.Org.Chem. 1998. N1. P.193-196.
2. Alifanov V.L., Babaev E.V. // Synthesis. 2007. N2. P.263-270.

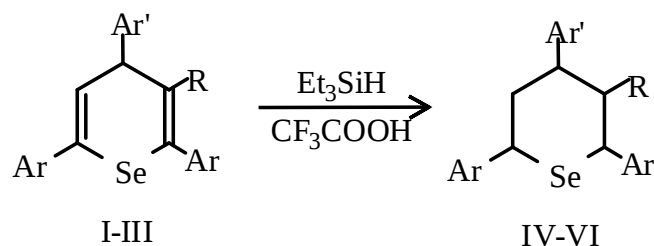
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №07-03-00921-а).

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова,
Москва, babaev@org.chem.msu.ru

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИЙ С ПЯТИХЛОРИСТЫМ ФОСФОРОМ АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ СЕЛЕНАЦИКЛОГЕКСАНОВ

Известно, что 4Н-селенопираны способны подвергаться реакции диспропорционирования с образованием смеси соответствующих селенациклогексанов и солей селенопирилия [1]. При этом предполагалось, что механизм образования селенациклогексанов подобен механизмам реакций ионного гидрирования.

Нами установлено, что арилзамещенные 4Н-селенопираны способны подвергаться реакции классического ионного гидрирования. Ранее такой процесс описан для симм.-октагидроселеноксантиенов [2]. В результате гидрирования селенопиранов I-III были получены смеси изомеров селенациклогексанов IV-VI, которые идентифицированы методами ЯМР и ГХ/МС.



I, IV Ar = Ar' = Ph, R = H; II, V Ar = Ar' = Ph, R = CH₃;

III, VI Ar = Ph, Ar' = C₆H₄OCH₃-p, R = H

Наиболее селективно протекала реакция образования селенациклогексана I. В данном случае хроматографически было обнаружено наличие двух изомеров I в соотношении 96,4 : 3,6 (рис. 1-3). Более сложная картина складывалась при ионном гидрировании селенопирана III (рис. 4,5). При ионном гидрировании селенопирана II суммарный выход его четырех изомеров составляет 91,6 % (рис. 6-10). При этом основной изомер образуется с выходом 64 %. Кроме того реакционная смесь содержала: 3,8 % двух изомеров дигидроселенопирана (рис. 11-12), 3,8 % соответствующей соли селенопирилия, которая при анализе трансформируется в соответствующий ароилселенофен [3] (рис. 13). Исходного селенопирана по данным ГХ/МС было 0,8 % (рис. 14).

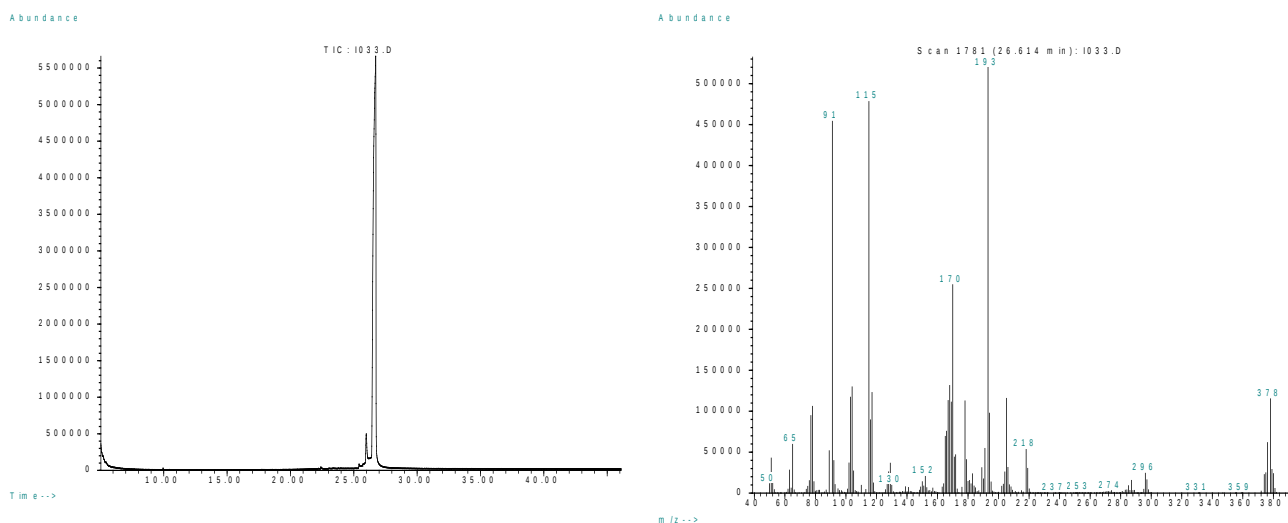


Рис. 1,2 Хроматограмма и масс-спектр основного изомера 2,4,6-трифенилселенациклогексана

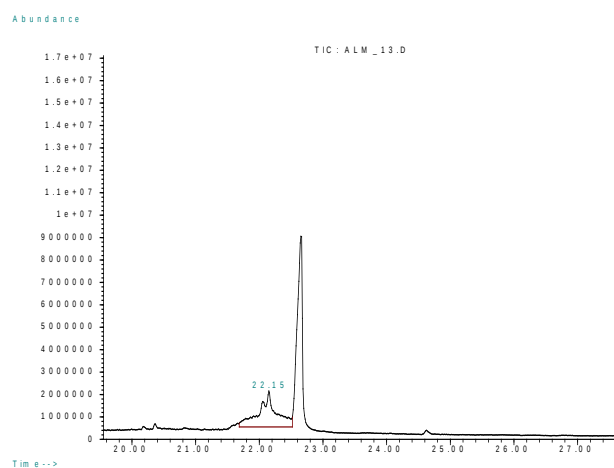
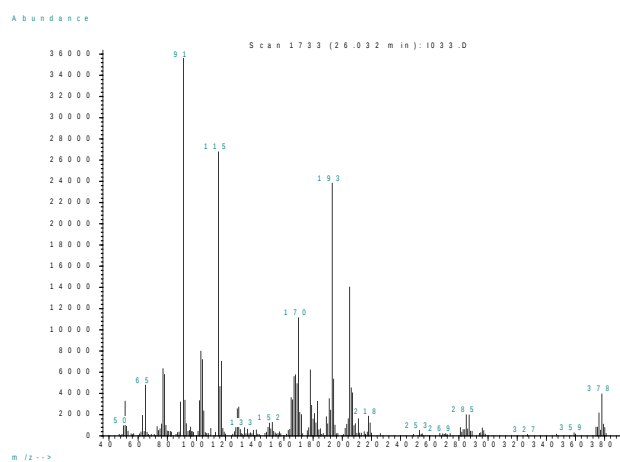


Рис. 3,4. Масс-спектр изомера 2,4,6-трифенилселенаиклогексана и хроматограмма 2,6-дифенил-4-(п-метоксифенил)селенаиклогексана

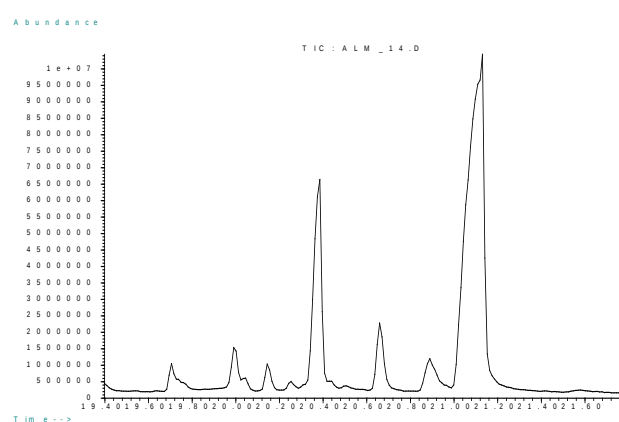
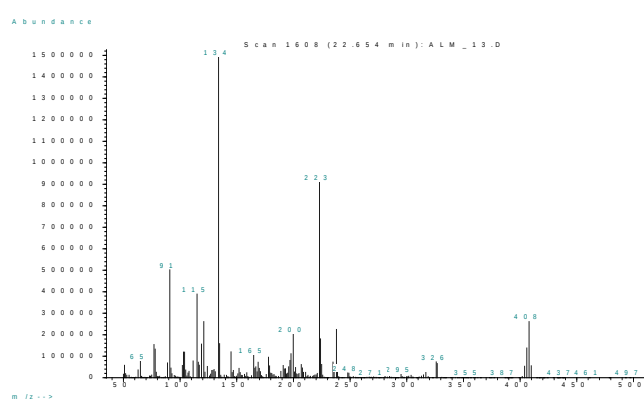


Рис. 5,6. Масс-спектр основного изомера 2,6-дифенил-4-(п-метоксифенил)селенаиклогексана и хроматограмма 3-метил-2,4,6-трифенилселенаиклогексана.

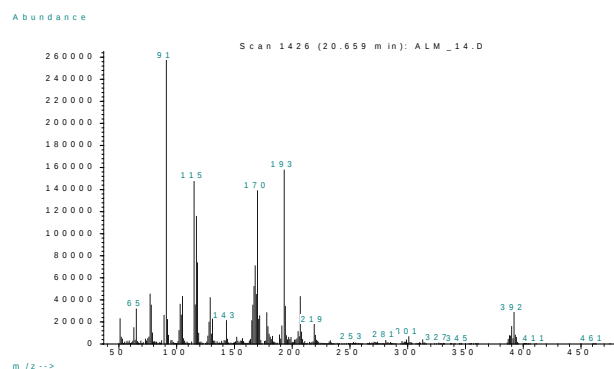
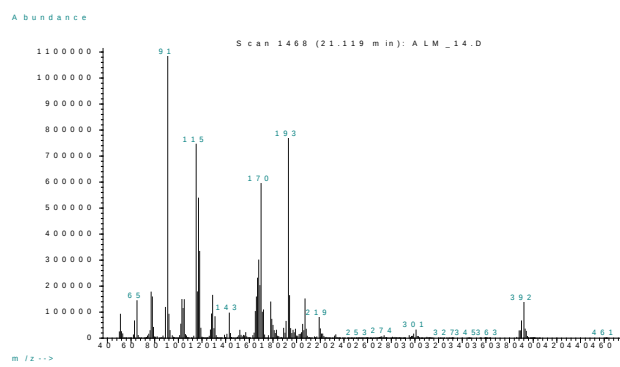
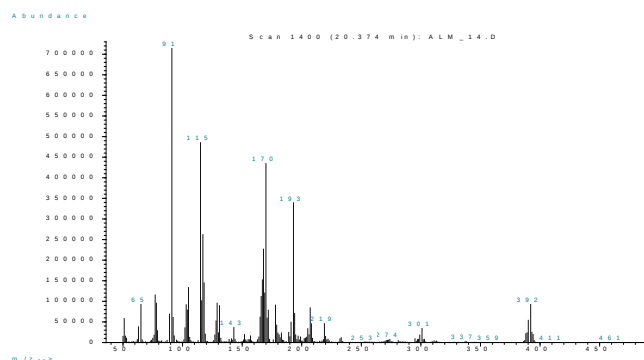


Рис. 7,8. Масс-спектры изомеров 3-метил-2,4,6-трифенилселенаиклогексана.



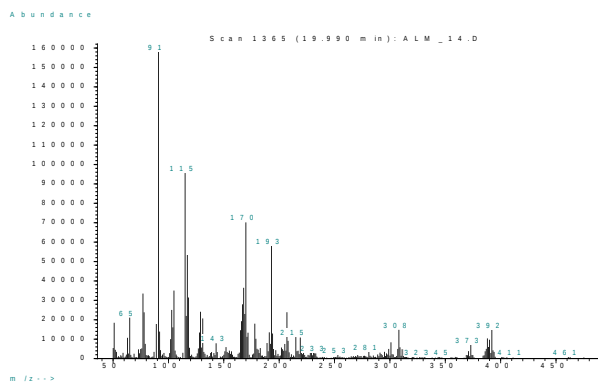


Рис. 9,10. Масс-спектры изомеров 3-метил-2,4,6-трифенилселенадигексана.

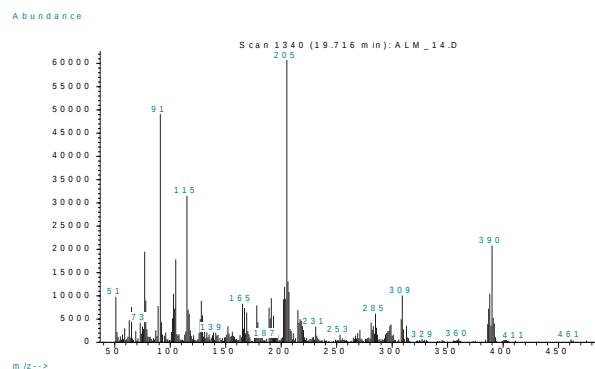
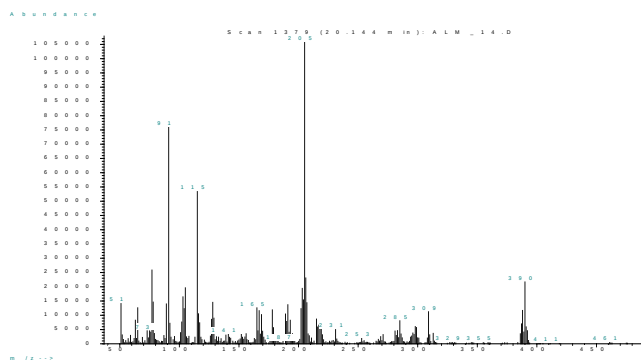


Рис. 11,12. Масс-спектры изомеров 3-метил-2,4,6-трифенил-дигидро-4Н-селенопирана.

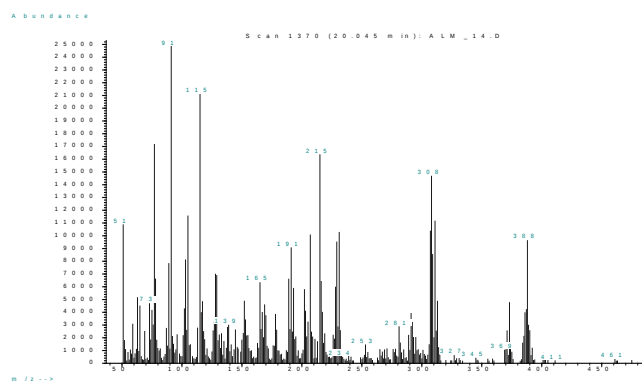
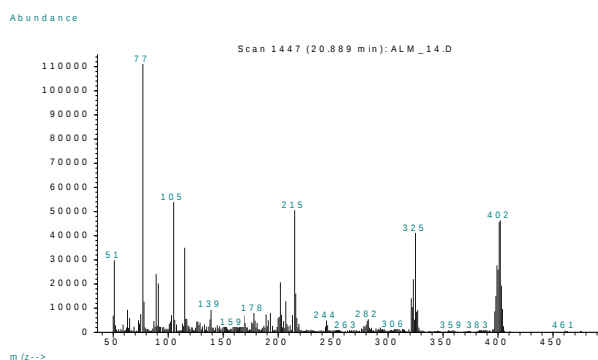
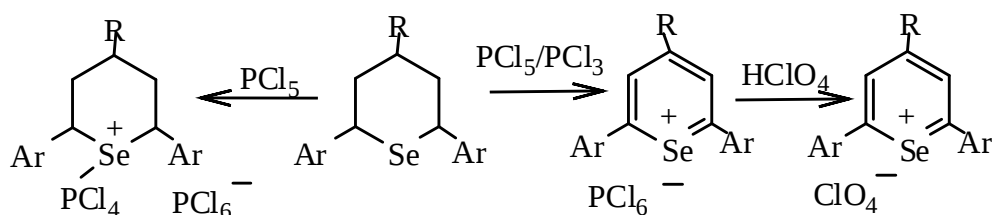


Рис. 11,12. Масс-спектры 2-бензоил-3-метил-4,5-дифенилселенофена и 3-метил-2,4,6-трифенил-4Н-селенопирана.

Мы обнаружили, что при реакции 2,4,6-триарилзамещенных селенадигексанов с пятихлористым фосфором образуются окисленные по атому селена структуры, которые в присутствии треххлористого фосфора могут претерпевать дальнейшие превращения до соответствующих солей селенопирилия.



При проведении подобной реакции с арилзамещенными тиациклогексанами, перегруппировки до соответствующих солей тиопирилия происходят без добавления PCl_3 .

Вероятно, при проведении указанных реакций, происходят процессы, которые по механизму аналогичны перегруппировке Пуммерера. Подобные перегруппировки были описаны ранее для серу- и селеносодержащих 1,5-дикетонов [4].

Литература

1. Харченко В.Г., Древко Б.И. // ХГС. 1984. № 12. С.1634-1637.
2. Блинохватов А.Ф., Марковцева О.В., Нефедова Н.А., Харченко В.Г., Парнес З.Н. // ХГС. 1981. № 4. С.564.
3. Древко Б.И., Сучкова Е.В., Баранчикова Г.А., Мандыч В.Г. // Известия академии наук. Сер. Химическая. 2006. №10. С.1800-1801.
4. Древко Б.И., Жуков О.И., Харченко В.Г. // ЖОрХ. 1995. Т.31. Вып.10. С.1548-1552

Саратовский военный институт биологической и химической безопасности, Саратов, svirhzb@overta.ru

А.Ф.Алмаева, Б.И.Древко, Д.Ю. Диренко, К.В.Андреев

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ 1-ФЕНИЛ-3-ЦИКЛОГЕКСАНОНИЛПРОПАН-1-ОНА С СЕЛЕНОВОДОРОДОМ В УСЛОВИЯХ КИСЛОТНОГО КАТАЛИЗА

Известно, что при реакции 1-фенил-3-циклогексанонилпропан-1-она **I** с селеноводородом *in situ* в среде уксусной и бромоводородной кислот или растворе хлористого водорода в метаноле процесс не останавливается на стадии образования селенопиранов, а происходит диспропорционирование с образованием смесей соответствующих солей селенопирилия и селенациклогексанов, причем существование последних только предполагалось [1].

Нами было решено провести подобную реакцию в эфирном растворе хлористого водорода, где реакция диспропорционирования промежуточно образующихся селенопирановых структур должна происходить наиболее полно. После выделения хлорцинката 2-фенил-5,6-тетраметиленселенопирилия **II** эфирные вытяжки подвергали анализу методом ГХ/МС.

В результате была получена более сложная смесь продуктов (рис. 1,2), в которой присутствовали сигналы трех изомеров селенадекалина **III** (рис. 3-5), один изомер дегидроселенадекалина **IV** (рис. 6) и ряда других селеносодержащих соединений, которые идентифицировались при помощи масс-спектров.

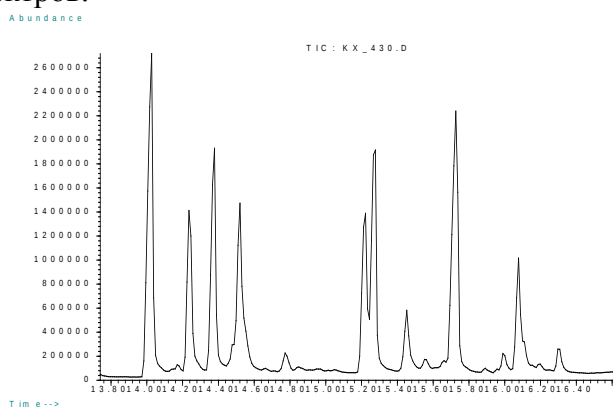
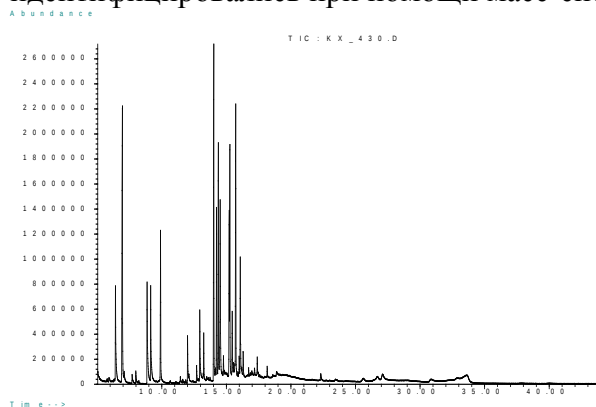


Рис. 1. Хроматограмма эфирного раствора,
эфирного полученного из реакционной смеси
реакционной смеси

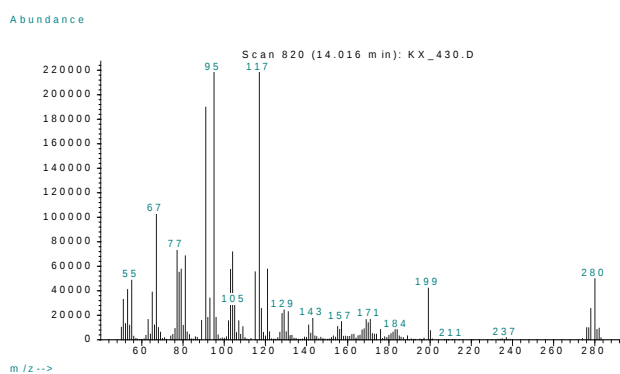


Рис. 2. Фрагмент хроматограммы
раствора полученного из

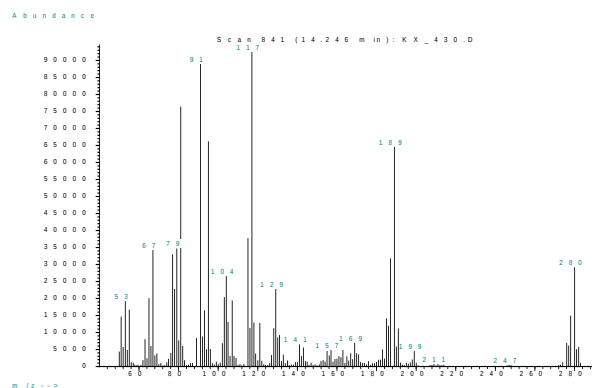


Рис. 3. Масс-спектр изомера
2-фенилселенадекалина

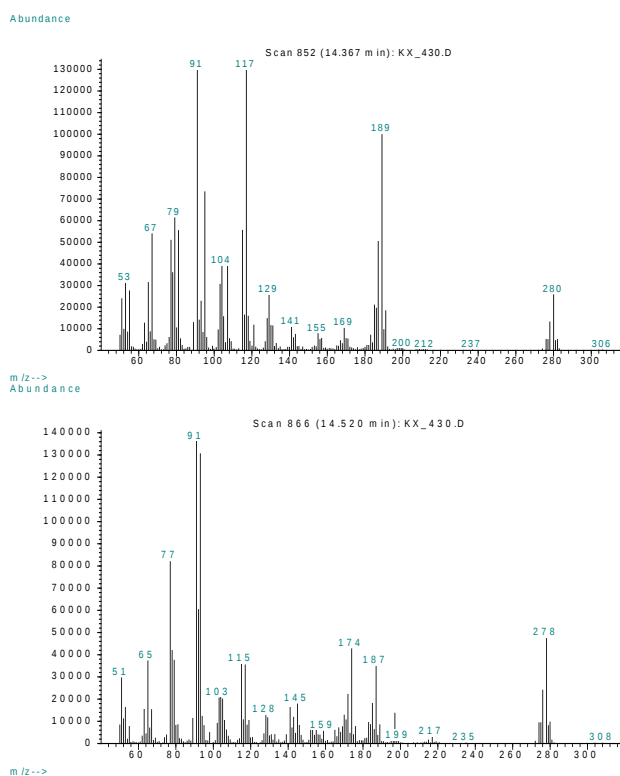


Рис. 4. Масс-спектр изомера
2-фенилселенадекалина

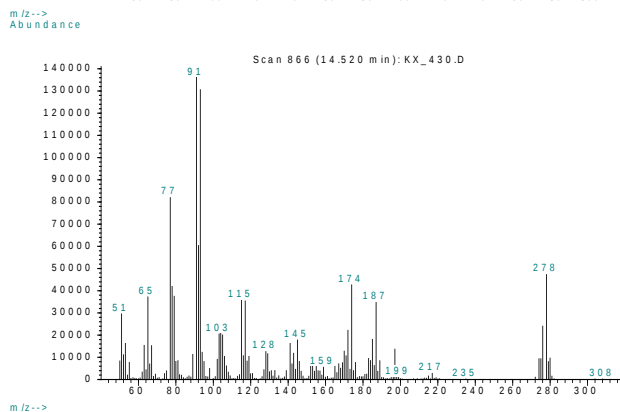
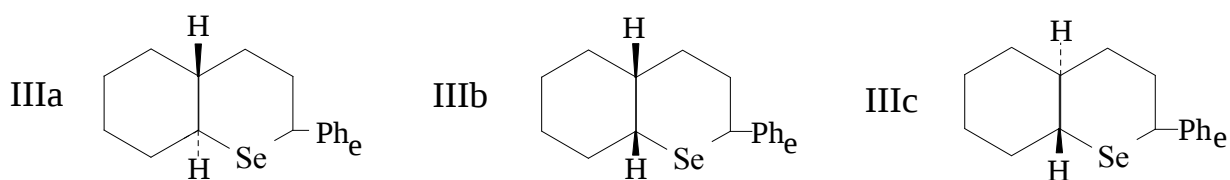


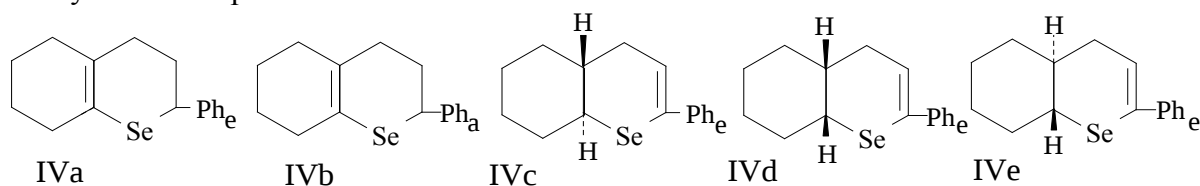
Рис. 5. Масс-спектр изомера
2-фенилселенадекалина

Рис. 6. Масс-спектр дегидро-
2-фенилселенадекалина

Теоретически возможно существование шести изомеров 2-фенилселенадекалина, однако реально могут образоваться только изомеры с экваториальным расположением фенильного заместителя (изомеры IIIa, IIIb, IIIc), что и наблюдается при анализе реакционной системы.



В случае образования дегидроселенадекалина теоретически возможно существование пяти изомеров (если считать, что миграция двойной связи не происходит). При нахождении двойной связи внутри гетероциклической системы будет реализовываться только один изомер **IVa** (изомер **IVb** должен давать при гидрировании соответствующий изомер селенадекалина). При другом варианте расположения двойной связи будут реализованы три изомера (**IVc**, **IVd**, **IVe**), поэтому можно сделать вывод о том, что реализуется изомер **IVa**.



Кроме того, на хроматограмме имеются два сигнала (рис. 7,8), которым мы приписали структуру 2-фенил-10-хлорселенадекалина.

Для полного анализа масс-спектра нами были рассчитаны массы молекулярного иона в зависимости от соотношения изотопов селена и хлора. Результаты расчетов приведены в таблице 1. Соотношение интенсивностей молекулярных ионов, приведенных на рис. 9, 10, 11, полностью соответствуют рассчитанным данным.

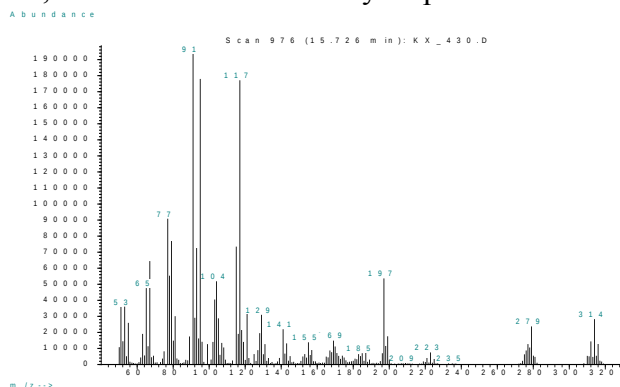


Рис. 7. Масс-спектр изомера
2-фенил-10-хлорселенадекалина

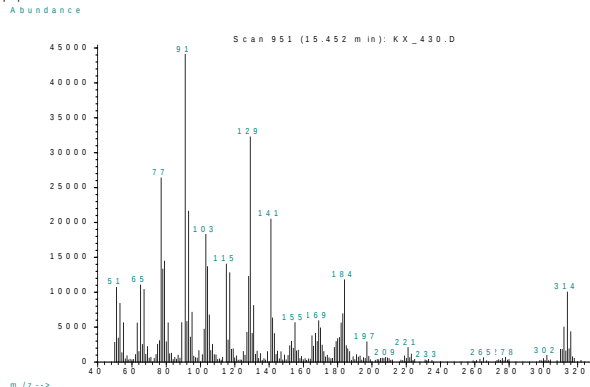


Рис. 8. Масс-спектр изомера
2-фенил-10-хлорселенадекалина

Таблица 1.
Соотношение интенсивностей молекулярных ионов в зависимости от изотопного состава хлорированных селенадекалинов.

Изотопный состав Se^xCl^y	Масса изотопов $x+y$	Масса молекулярных ионов	Относительная интенсивность молекулярных ионов
$\text{Se}^{82}\text{Cl}^{37}$	119	318	2
$\text{Se}^{82}\text{Cl}^{35} + \text{Se}^{80}\text{Cl}^{37}$	117	316	19
$\text{Se}^{80}\text{Cl}^{35} + \text{Se}^{78}\text{Cl}^{37}$	115	314	43

$\text{Se}^{77}\text{Cl}^{37}$	114	313	2
$\text{Se}^{78}\text{Cl}^{35} + \text{Se}^{76}\text{Cl}^{37}$	113	312	20
$\text{Se}^{77}\text{Cl}^{35}$	112	311	6
$\text{Se}^{76}\text{Cl}^{35} + \text{Se}^{74}\text{Cl}^{37}$	111	310	7
$\text{Se}^{74}\text{Cl}^{35}$	109	308	1

X – масса изотопа селена, Y – масса изотопа хлора

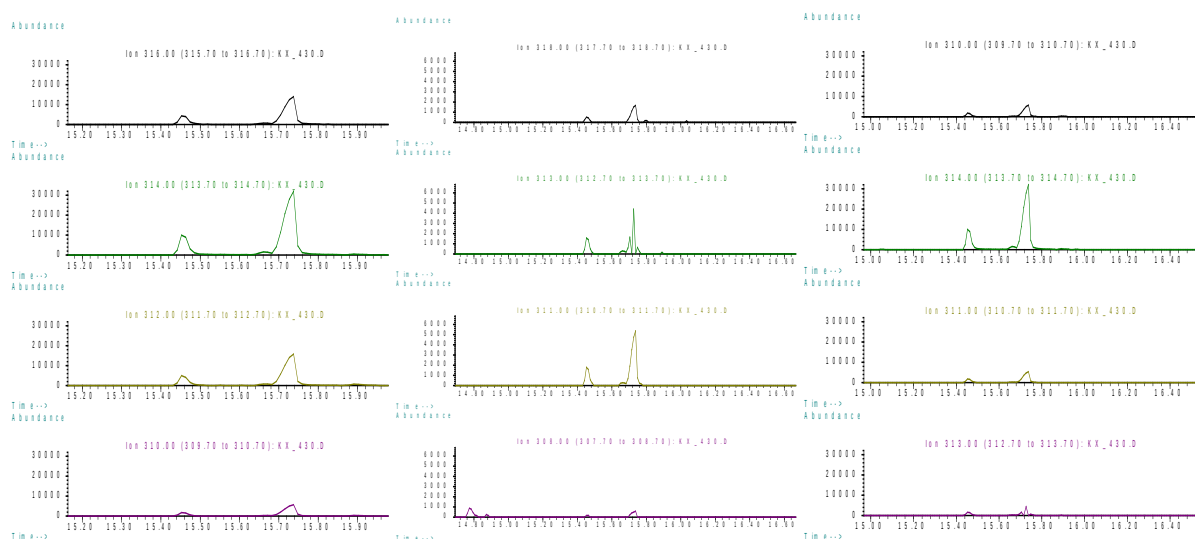
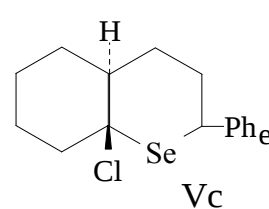
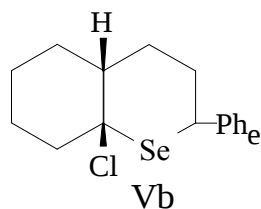
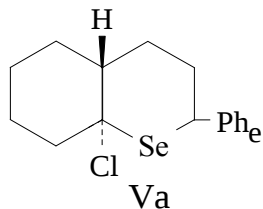


Рис. 9,10,11. Соотношение интенсивностей молекулярных ионов 2-фенил-10-хлорселенадекалина

В результате присоединения хлористого водорода к молекуле дигидроселенопирана возможно образование шести изомеров 2-фенил-10-хлорселенадекалина. Наиболее вероятно образование изомеров с экваториальным расположением фенильного заместителя **Va-Vc**. Наименьшие пространственные затруднения будут возникать у изомера **IIIa**, который при фрагментации молекулярного иона должен терять атом хлора, что и реализуется в масс-спектре, представленном на рис. 7. При фрагментации молекулярного иона изомера **IIIb** первоначально будет происходить отщепление молекулы хлористого водорода (рис. 8).



Таким образом, впервые получены первые представители нового класса гетероциклических соединений – селенадекалинов.

Литература

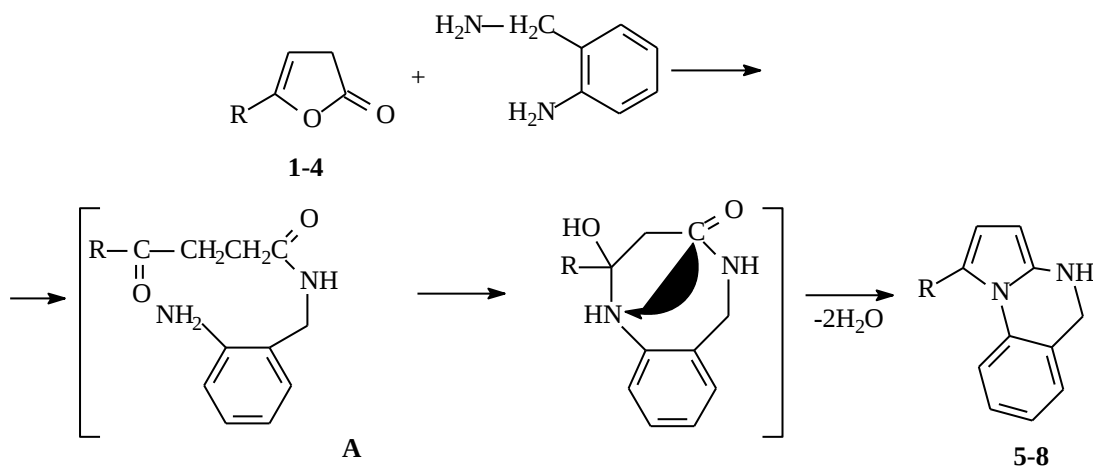
1. Древко Б.И., Фоменко Л.А., Жуков О.И., Харченко В.Г. // ХГС. 1994. №4. С.569.

ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ 3Н-ФУРАН-2-ОНОВ И 4-ОКСОАЛКАНОВЫХ КИСЛОТ ПОД ДЕЙСТВИЕМ 2-(АМИНОМЕТИЛ)БЕНЗАМИНА

В последние годы всё больше внимания уделяется синтезу конденсированных азот-, серу- и кислородсодержащих гетероциклов. Подобные соединения являются либо фармакофорными фрагментами известных лекарственных препаратов, либо природными биологически активными соединениями. Производные 2-пирролидона обладают разнообразным биологическим действием. Строение 3Н-фуран-2-онов определяет возможность их взаимодействия с нуклеофилами с раскрытием лактонного цикла и образованием амидов 4-оксоалкановых кислот, их циклических аналогов, продуктов рециклизации. Ранее фуран-2-оны изучены в реакциях с 1,2-этилендиамином, 2-аминоэтанолом, о-фенилендиамином [1], приводящие к образованию полигетероциклов.

Впервые изучены 3Н-фуран-2-оны в реакциях с 1,3-бинуклеофилом ароматического ряда (2-(аминометил)бензамином). 2-(Аминометил)бензамин обладает значительным синтетическим потенциалом из-за наличия в структуре двух неравнозначных нуклеофильных центров.

Показано, что 5-R-3Н-фуран-2-оны 1-4 реагируют с 2-(аминометил)бензамином, в растворе апротонного растворителя с непрерывной азеотропной отгонкой выделяющейся воды, с образованием 1-R-пирроло[5.1-а]-3а,5-дигидрохинозолинов 5-8.



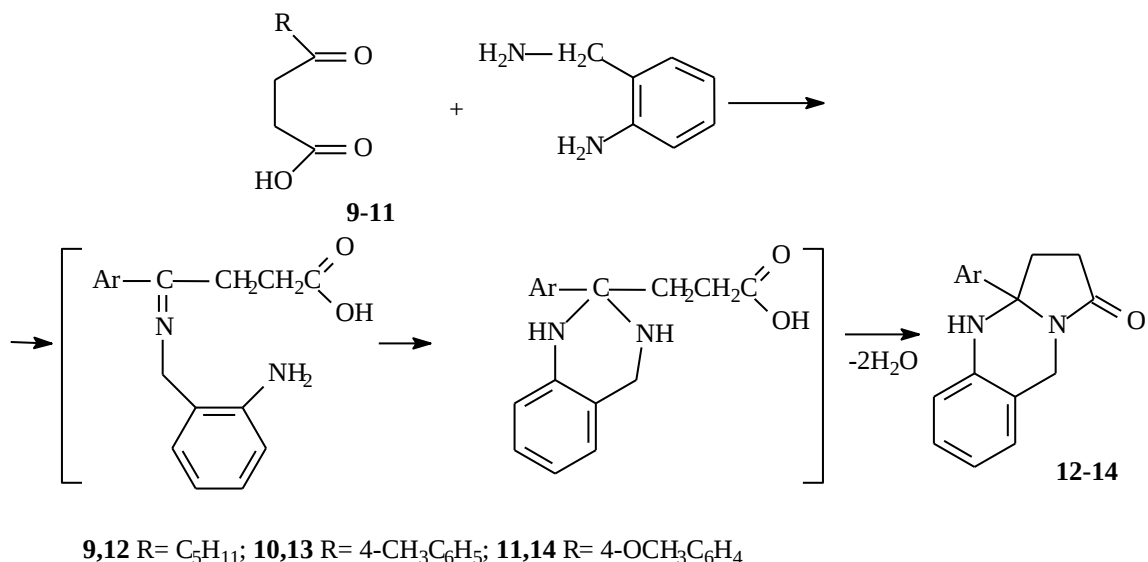
1,5 R = C₅H₁₁; 2,6 R = 4-CH₃C₆H₄; 3,7 R = C₆H₄OCH₃; 4,8 R = C₄H₉

Спектральные характеристики соединений 5-8, а именно отсутствие полосы поглощения карбонильной группы азотсодержащего гетероцикла, по данным ИК спектроскопии, присутствие в спектрах ЯМР¹H синглетов винильных протонов пиррольного фрагмента при 6.20-6.50 м.д., синглета метиленовой группы при 4.32-4.38 м.д., синглета протона при атоме азота в области 4.00-4.10 м.д. подтверждает образование - R-пирроло[5.1-а]-3а,5-дигидрохинозолинов (5-8).

Атака аминогруппы алифатического фрагмента 2-(аминометил)бензамина направлена на атом углерода С-2 гетерокольца, что приводит к разрыву связи О-С(2), дециклизации с образованием амида А, который далее гетероциклизуется за счет атаки второго нуклеофильного центра на атом углерода карбонильной группы, с последующим трансанулярным взаимодействием и образованием пирролохиназолиновой структуры.

В продолжение исследований, для возможного сокращения пути синтеза трициклических систем, было изучено взаимодействие предшественников 3Н-фуран-2-онов – 4-оксоалкановых кислот с 2-(аминометил)бензамином.

В случае 4-оксоалкановых кислот 9-11 реакцию с 2-(аминометил)бензамином проводили в аналогичных условиях. Однако, физико-химические характеристики продуктов не совпадали с продуктами, полученными на основе фуран-2-онов. По данным ИК и ЯМР¹Н спектроскопии продукты реакции охарактеризованы как бензо-(3,4)-6-*R*-1,5-диазабицикло[4.3.0]-нонан-9-оны 12-14.



Учитывая, что в структуре оксокислот наиболее электронодефицитным является атом углерода оксогруппы, вероятно, атака нуклеофильного центра 2-(аминометил)бензамина приводит к первоначальному образованию гидразона, гетероциклизация и внутримолекулярное ацилирование приводит к бензодиазабициклононам 12-14.

Строение соединений 12-14 подтверждено спектральными характеристиками: в ИК спектрах отмечена полоса поглощения карбонильной группы лактамного цикла в области 1710-1690 см⁻¹, в ЯМР¹Н спектрах отсутствуют сигналы винильных протонов, в сильном поле проявляются метиленовые протоны (2.32-2.40 и 2.48-2.67 м.д.) пирролидинового кольца, при 4.80-4.85 м.д. пиримидинового кольца.

Таким образом, показано, что фуран-2-оны и 4-оксокислоты являются удобными исходными соединениями в синтезе полигетероциклических систем, при этом выявлены особенности в поведении субстратов в реакции с 1,3-бинуклеофильным реагентом.

Литература

1. Амальчиева О.А., Егорова А.Ю. Ж.Орх.Х., 42,9, 1358.

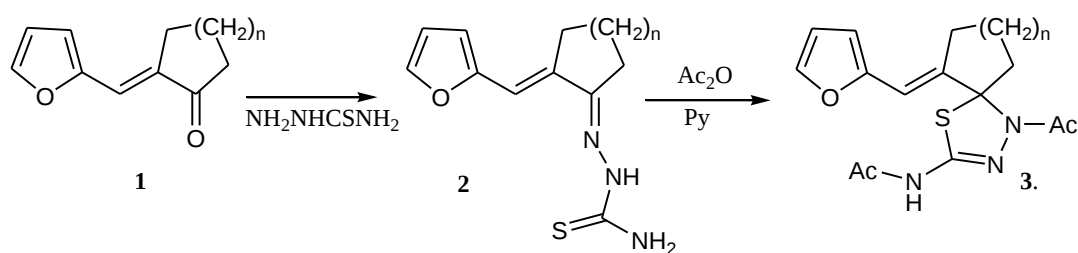
Саратовский государственный аграрный университет им. Вавилова, Саратов, amalchiev@mail.ru

Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского, Саратов

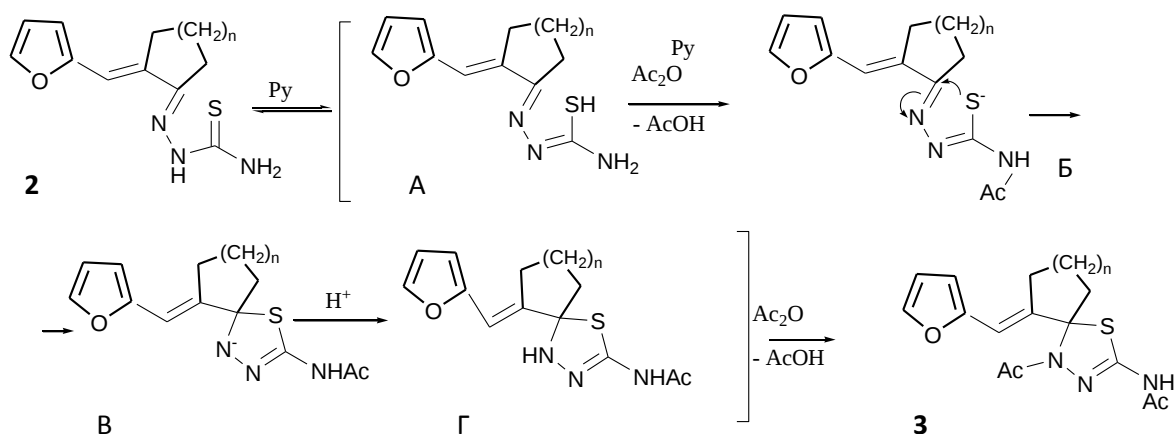
СИНТЕЗ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ТИАЗОЛОВОГО И ТИАДИАЗОЛИНОВОГО РЯДОВ НА ОСНОВЕ КАРБОНИЛЬНЫХ И ТИОКАРБАМИДНЫХ СУБСТРАТОВ

Гетероциклические соединения тиазолового и тиадiazолинового рядов представляют интерес как биологически активные вещества широкого спектра действия. Ранее нами сообщалось о проведении реакции циклоконденсации тиосемикарбазонов насыщенных и α,β -ненасыщенных оксосоединений в условиях кислотной активации с образованием соединений тиадiazолинового ряда [1,2]. Тиосемикарбазоны циклоалканонов в качестве субстратов синтеза тиадiazолиновых производных ранее не использовались. С целью расширения препаративных возможностей реакции нами впервые осуществлены реакции циклизации тиосемикарбазонов цикланонов **2** в условиях ацилирования. Исходные тиосемикарбазоны были получены реакцией соответствующих α,β -ненасыщенных оксосоединений с тиосемикарбазидом.

Показано, что реакция внутримолекулярной циклизации протекает региоселективно с образованием спиросочленённой тиадiazолиновой системы **3**.



Для объяснения состава и строения продуктов предложена схема реакции:

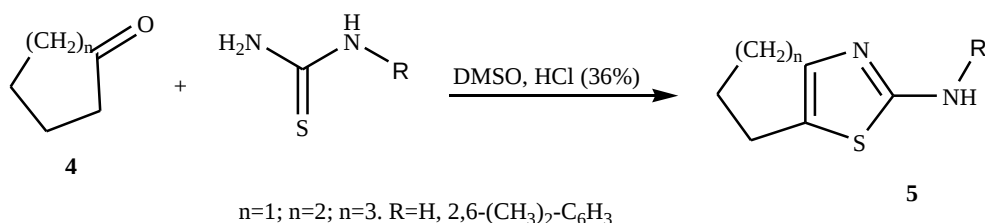


На первой стадии процесса имеет место таутомерное превращение тионной формы тиосемикарбазона **2** в тиольную **A**. В дальнейшем интермедиат **A** ацилируется по первичной амидной группе с образованием промежуточного соединения **Б** и происходит активация сернистого нуклеофильного центра. Затем следует атака сернистого нуклеофила по углеродному атому азометиновой связи многоцентрового интермедиата **Б** с образованием структуры **В** и мезомерным смещением π -электронов к атому азота.

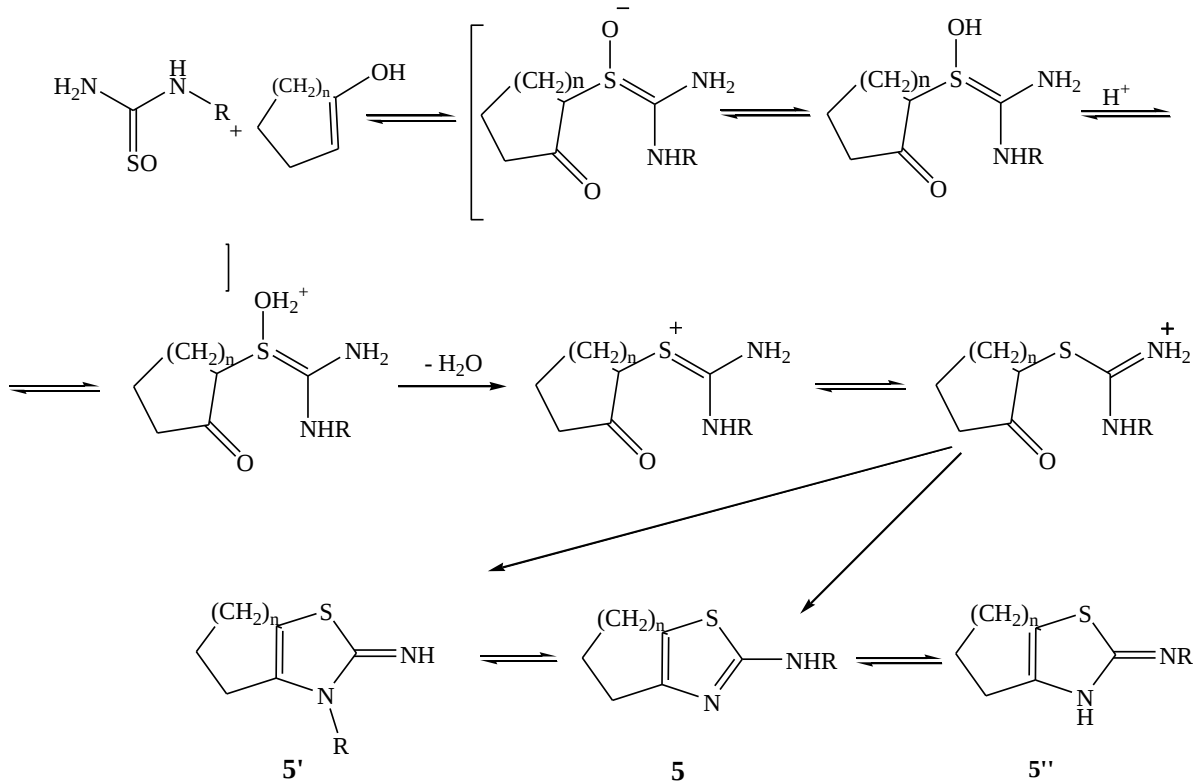
Стабилизация интермедиата В достигается захватом протона и ацилированием с образованием тиадизолиновой гетероциклической системы.

В спектрах ЯМР ^1H синтезированных соединений присутствуют синглетные сигналы винильных протонов 5.75-5.79 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы четверичного атома углерода в области δ 60.0-85.5 м.д. сигналы карбонильных атомов углерода ацильных групп (δ 168.1-170.4 м.д.), сигнал углерода азометиновой связи (δ 135.8-142.1 м.д.), сигнал углерода двойной связи заместителей в положении 5 (δ 112.0-113.1 м.д.) и sp^2 -гибридизованного углерода циклоалканового кольца (δ 150.1-153 м.д.).

Известные способы получения конденсированных тиазоловых систем, основанные на взаимодействии карбонильных субстратов с тиокарбамидами в присутствии окислительных агентов (галоген, серная кислота), имеют недостатки (низкий выход целевых продуктов и осмоление реакционной смеси) и носят частный характер [3]. В плане поиска возможных альтернативных путей синтеза тиазолов на основе циклоалканонов и замещенных тиомочевин нами была разработана методика синтеза 5,6,7,8-тетрагидро-4Н-цикланотиазолов с кислотной активацией реагента:



На основании структуры синтезированных соединений, установленной методами ИК, ЯМР ^1H ^{13}C спектроскопии, результатов квантово-химических расчётов, нами предложена вероятная схема протекания процесса. На первой стадии имеет место окисление диметилсульфоксидом тиомочевины в сульфоксидную форму. Взаимодействие электрофильной серы в виде S-окиси и α углеродного атома енольной формы кетона приводит к образованию смеси изомерных тиазолов:



Существование изомерных форм тиазола подтверждено методами хроматографии и ЯМР¹H, однако, выделить индивидуальные изомеры не удалось. Продукт представляет собой смесь изомеров с преобладанием наиболее устойчивой, по данным квантово-химических расчетов, тиазольной формы.

Таким образом, нами впервые осуществлена реакция гетероциклизации тиосемикарбазонов α,β -ненасыщенных цикланонов фуранового ряда. Установлено, что реакция протекает региоселективно с образованием сложнопостроенных, в том числе спиросочлененных 1,3,4-тиадиазолинов, содержащих фурфурилиденный заместитель.

Разработан альтернативный подход к синтезу конденсированных производных тиазолов.

Литература

1. Клочкова И.Н., Аниськов А.А., Сазонов А.А., Воронов И.И., Французов А.А. // Изв. Сарат. ун-та. Сер. хим. биол. экол. 2006, т. 6, с. 35.
2. Аниськов А.А., Воронов И.И. //Материалы Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов 2006», М: Изд-во МГУ. 2006 с. 158
3. Dobson R.M., King L.C., // J. Am. Chem. Soc. 1946. Vol. 68, № 5. P. 871-872

Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского, Саратов

Т.В. Аниськова, А.Ю. Егорова, З.Ю. Тимофеева

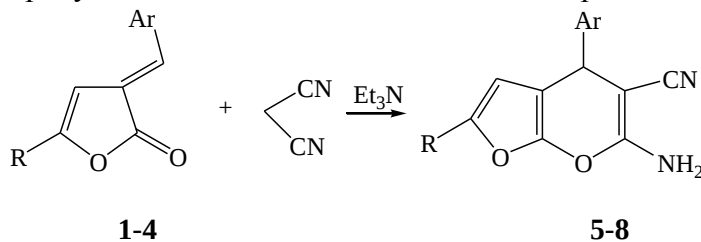
РЕАКЦИИ 3-АРИЛМЕТИЛЕН-3Н-ФУРАН-2-ОНОВ С МАЛОНОНИТРИЛОМ, МЕТОД ПОСТРОЕНИЯ ФУРОПИРАНОВЫХ СИСТЕМ

Способность 3-арилметилден-3Н-фуран-2-онов участвовать в реакции Михаэля в качестве акцептора использована ранее при взаимодействии с циклогексаноном /1/, ацетилацетон /2/, ацетоуксусным эфиром /3/.

В продолжение исследований реакционной способности 3-арилметилден-3Н-фуран-2-онов с метиленактивными соединениями изучено поведение последних в реакции с динитрилом малоновой кислоты. В настоящей работе рассмотрены регио- и стереохимические особенности взаимодействия этих соединений.

Наличие в малононитриле высокореакционных метиленовой и цианогрупп, позволяет использовать его в качестве реагента для проведения рециклизаций карбо и гетероциклических соединений.

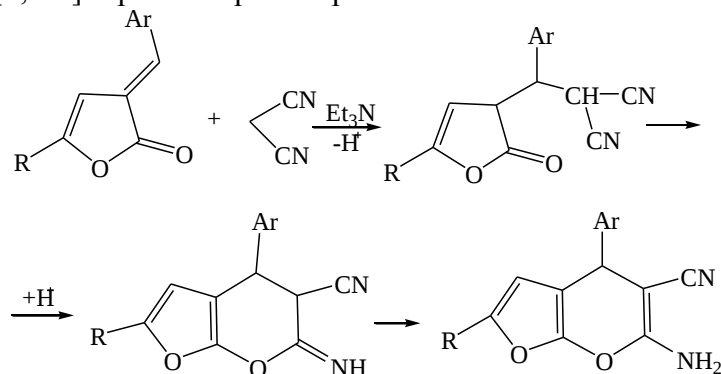
Взаимодействие 5-арил-3-арилметилден-3Н-фуран-2-онов (1-4) с малононитрилом проводилось при нагревании реагентов в растворе диметилсульфоксида, в мольном соотношении 1:1 в присутствии каталитических количеств триэтиламина.



1,5 R=C₆H₅, Ar =C₆H₄-Cl-2; **2,6** R=C₆H₄-CH₃-3, Ar =C₆H₄-Cl-2; **3,7** R=C₆H₄-OCH₃-3, Ar =C₆H₄-Cl-2; **4,8** R=C₅H₁₁, Ar =C₆H₄-Cl-2

6-Амино-4-арил-2R-4Н-фууро[2,3-б]пиран-5-карбонитрилы (5-8) выделены с выходом до 60%, строение доказано на основании данных ИК, ЯМР¹Н-спектроскопии.

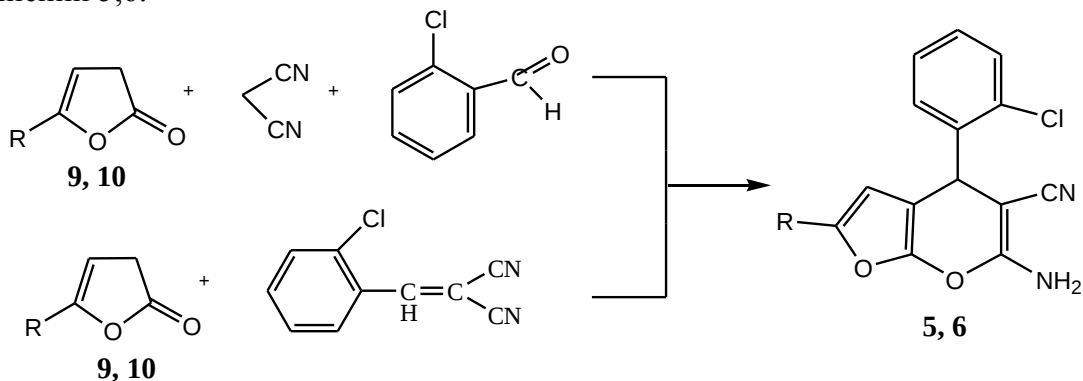
Отсутствие в ИК-спектрах соединений 5-8 полос поглощения карбонильной группы фуранонового кольца; наличие полос поглощения одной циано-, аминогрупп, наличие в ЯМР¹Н-спектрах синглета метинового протона подтверждает более глубокое протекание реакции, приводящее к фуропирановой структуре. Взаимодействие 5-арил-3-арилметил-3Н-фуран-2-онов с малонитрилом в присутствии основания (триэтиламин) протекает по механизму каскадной гетероциклизации с образованием на первой стадии аддуктов Михаэля, которые в результате последующей циклоконденсации превращаются в продукты О-гетероциклизации с образованием замещенных 6-амино-4-арил-2R-4Н-фууро[2,3-б]пиран-5-карбонитрилов.



5-R-3Н-Фуран-2-оны являются многоцентровыми соединениями, что делает перспективным использование их в различного рода реакциях, в том числе в тандемных реакциях, которые могут служить основой для направленного синтеза. Определяющим фактором успешного осуществления данных реакций является подбор исходных субстратов, которые, наряду с доступностью, должны обладать полифункциональностью. Фуран-2-оны в условиях основного катализа ведут себя как СН-кислоты и способны выступать в качестве аддента в реакции Михаэля с α,β -непредельными соединениями, а именно с непредельными нитрилами.

Нами было изучено взаимодействие незамещенных 5-R-3Н-фуранов-2-онов (9, 10) с непредельными нитрилами, которые были получены взаимодействием ароматических альдегидов с динитрилом малоновой кислоты в мольном соотношении 1:1 в среде диметилсульфоксида, в присутствии триэтиламина.

Реакция начинается с присоединения по Михаэлю к активированной двойной связи непредельного нитрила, после чего следует нуклеофильная атака на атом углерода цианогруппы и приводит к формированию пиранового кольца с образованием соединений 5,6.



5 R=C₆H₅, Ar =C₆H₄-Cl-2; 6 R=C₆H₄-CH₃-3, Ar =C₆H₄-Cl-2; 9 R=C₆H₅; 10 R=C₆H₄-CH₃-3

Особый интерес представляют многокомпонентные каскадные реакции, как методы синтеза полифункциональных карбо- и гетероциклических соединений.

Субстраты, используемые в трехкомпонентной конденсации, содержат несколько реакционных центров, что делает возможным различные комбинации попарных реакций всех компонентов. Однако выделить интермедиат нам не удалось, что затрудняет выбор первоначального направления реакции.

Вероятно, первоначально происходит конденсация Кневенагеля ароматического альдегида с динитрилом малоновой кислоты с последующей реакцией фуран-2-она с неопределенным нитрилом. Дальнейшая циклизация приводит к 6-амино-4-арил-2R-4H-фууро[2,3-b]пиран-5-карбонитрилам (5, 6).

Возможен и другой путь, по которому на первой стадии происходит взаимодействие альдегида с фуран-2-оном, присоединение к продукту реакции динитрила малоновой кислоты и гетероциклизация.

Физико-химические характеристики соединений 5, 6, полученных на основе (арилметилена)фуран-2-онов и с использованием трехкомпонентной реакции полностью совпадают.

Литература

1. Тимофеева З.Ю. , Егорова А.Ю. // ХГС. 2007. 6. 823
2. Егорова А.Ю., Чадина В.В.//ХГС 2007. 10. 1457
3. Anis'kova T.V, Yegorova A.Yu., Chadina V.V. // Mendeleev Communications. 2007.3.p.167

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых №МК-2952.2007.3.

Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

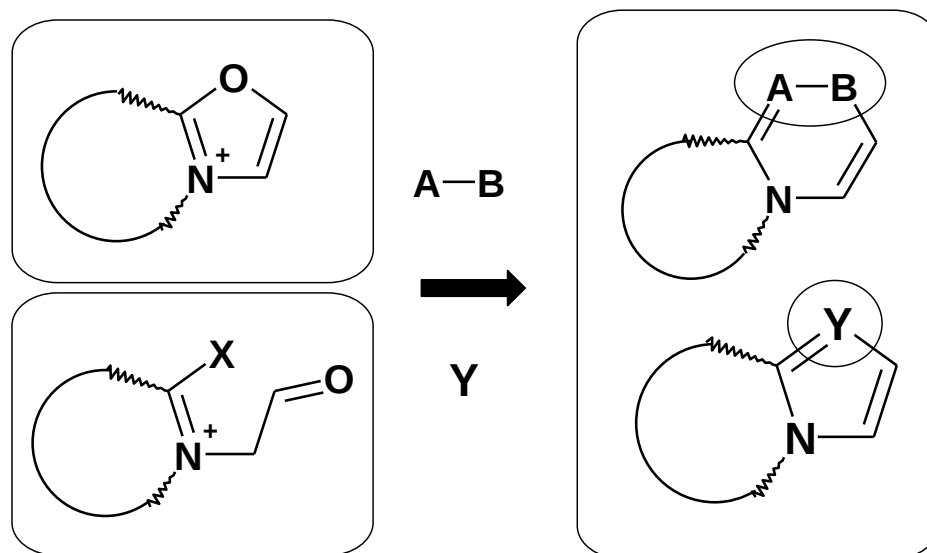
aniskovatv@mail.ru

Е.В. Бабаев

ПЛАНИРОВАНИЕ СИНТЕЗА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ:ЦИКЛИЗАЦИИ ИЛИ РЕЦИКЛИЗАЦИИ?

Одной из особенностей ароматических гетероциклов является их способность к реакциям раскрытия цикла и рециклизациям. Между тем, при планировании синтеза гетероциклических систем стандартной ретросинтетической процедурой является мысленное расчленение цикла на ациклические фрагменты, т.е. в качестве стратегии синтеза обычно выбирается некоторая **циклизация**. Использование приема **рециклизации** при планировании синтеза карбо- или гетероциклов применяется сравнительно редко [1]. Рассматривается, каким образом принцип рециклизаций можно использовать как ретросинтетический прием.

Существуют ли критерии, по которым при синтезе гетероцикла следует отдать предпочтение стратегии циклизации или стратегии рециклизаций? Нами приведено сопоставление ряда литературных данных, многочисленных примеров превращений синтетически эквивалентных цепей и циклов, экспериментально изученных в нашей лаборатории. Особое внимание уделено сопоставлению рециклизаций конденсированных оксазолов с циклизациями их аналогов, содержащих карбонильную группу [2]:



Подобные реакции, в частности, открывают новые пути синтеза функционализированных индолизинов и их аналогов, а также ранее неизвестных семейств псевдоазуленов.

Литература

1. Babaev E.V., Lushnikov D.E., Zefirov N.S. // JACS. 1993, Vol.115. N6. P.2416-2427.
2. Бабаев Е.В., Алифанов В.Л., Ефимов А.В. // Изв. РАН, сер.Хим. 2008. №4. С.837-848.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №07-03-00921-а).

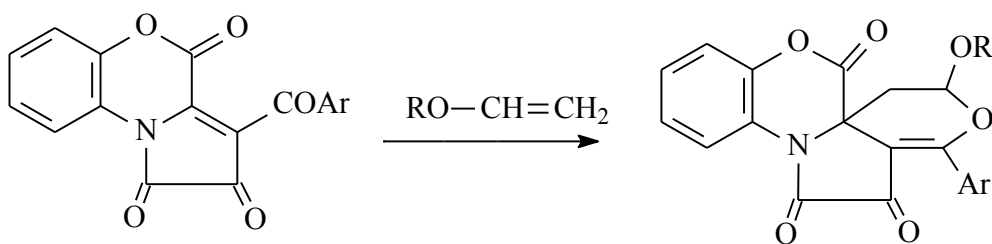
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, babaev@org.chem.msu.ru

А.В. Бабенышева, А.Н. Масливец

РЕАКЦИИ ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗИНТРИОНОВ С ДИЕНОФИЛАМИ – МЕТОД ПОСТРОЕНИЯ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ

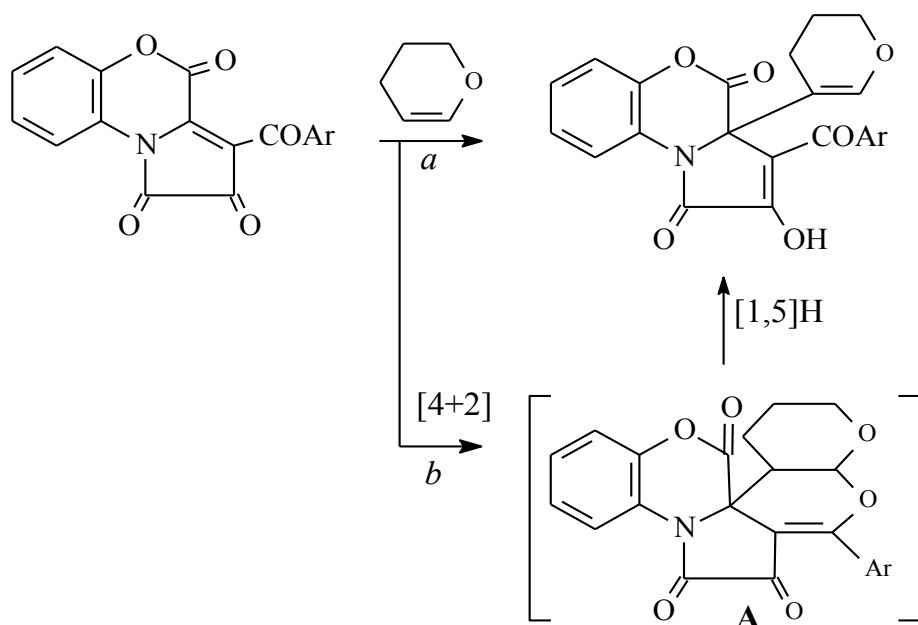
4-Ацилзамещенные пирролобензоксазинтрионы способны к участию в качестве гетеродиенов фрагментом $C^{3a}=C^3-C=O$ в термически инициируемых реакциях [4+2]циклоприсоединения, а фрагментом $C^{3a}=C^3$ в фотохимически инициируемых реакциях [2+2]циклоприсоединения, с полярными диенофилами. Широкий выбор полярных диенофилов приводит к возможности синтеза в описываемых реакциях малодоступных конденсированных гетероциклических систем.

При взаимодействии пирролобензоксазинтрионов с винилалкиловыми эфирами в соотношении 1:1.5, проводимом путем кипячения в м-ксилоле в течение 20 мин, образуются 16-алкокси-14-арил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трионы.



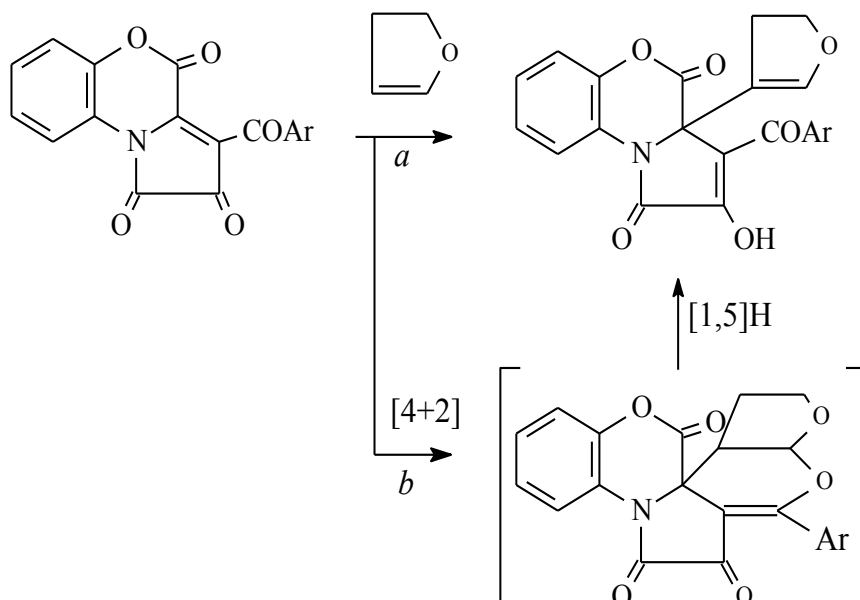
Образование этих соединений происходит, вероятно, вследствие участия пирролобензоксазинтрионов сопряженной системой связей $O=C-C^3=C^{3a}$ в термически инициируемой реакции [4+2]циклоприсоединения по активированной связи $C=C$ винилалкилового эфира.

При взаимодействии пирролобензоксазинтрионов с поляризованным олефином – 3,4-дигидро-2*H*-пираном в соотношении 1:2, проводимом путем кипячения в абсолютном толуоле в течение 1-1.5 ч, образуются 3-бензоил-2-гидрокси-3а-(пир-2-ен-3-ил)-3а,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,4-дионы.



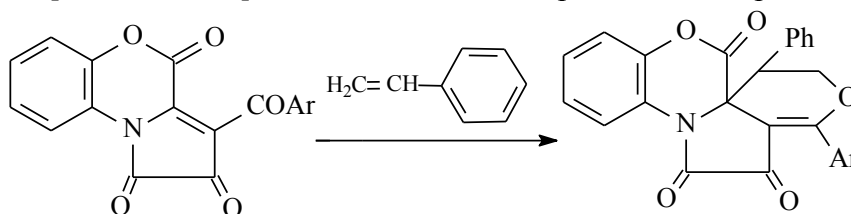
Образование этих соединений можно объяснить необычно легким нуклеофильным присоединением (путь *a*) активированного олефина к наиболее электрофильному центру пирролобензоксазинтрионов, как это описано для реакций пирролобензоксазинтрионов с OH и NH моно-нуклеофилами. Возможный альтернативный путь *b* – [4+2]циклоприсоединение олефина по сопряженной системе связей $O=C-C^3=C^{3a}$ с образованием соединения (А) и последующим [1,5]прототропным сдвигом в нем.

При взаимодействии пирролобензоксазинтрионов с 2,3-дигидрофураном в соотношении 1:2, проводимом путем кипячения в абсолютном толуоле в течение 1,5-2 ч, по схеме, близкой к вышеописанной, образуются 7-ароил-6а-(2,3-дигидро-4-фурил)-8-гидрокси-6а,9-дигидро-6*H*-азоло[1,2-*d*]бензо[*b*][1,4]оксазин-6,9-дионы.



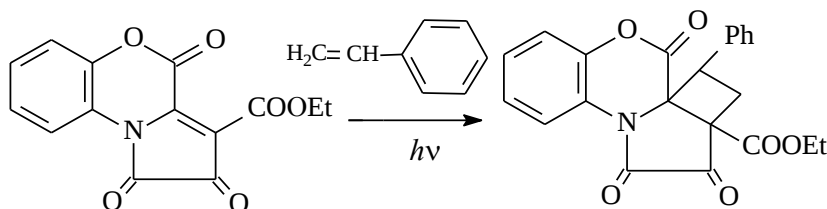
Приведенные реакции представляют собой мягкий метод образования углерод-углеродной связи, протекающий без межмолекулярной активации и ранее не наблюдавшийся для пятичленных 2,3-диоксогетероциклов.

При взаимодействии пирролобензоксазинтрионов со стирилом, проводимом путем кипячения в *м*-ксилоле в течение 40-60 мин, образуются 14-арил-17-фенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трионы.



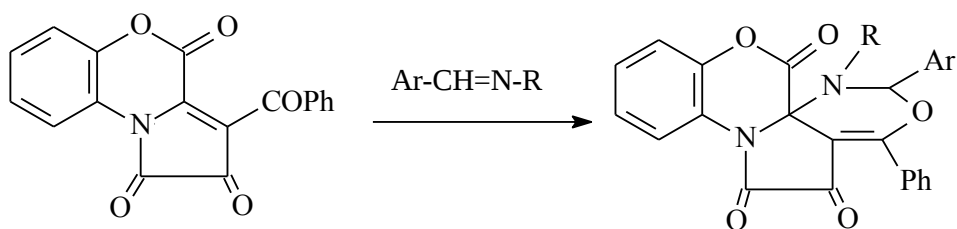
Образование этих соединений происходит, вероятно, вследствие участия пирролобензоксазинтрионов сопряженной системой связей $O=C-C^3=C^{3a}$ в термически инициируемой реакции [4+2]циклоприсоединения по связи $C=C$ стирила.

При взаимодействии пирролобензоксазинтриона со стирилом в соотношении 1:12, проводимом путем облучения УФ-лампой при нагревании в абсолютном толуоле при температуре 100-101°C в течение 6 ч, образуется этил 3,10,11-триоксо-2-фенил-1,2,3,10,11,11а-гексагидро-11аH-циклобута[2,3]пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-11а-карбоксилат.



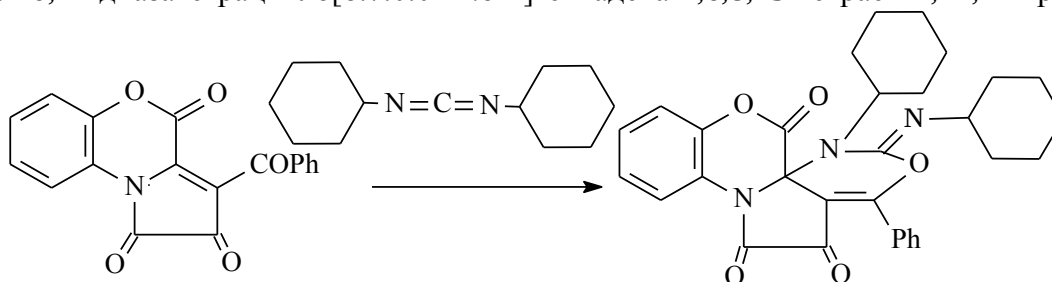
Образование этого соединения происходит, вероятно, вследствие участия пирролобензоксазинтриона связью $C^{3a}=C^3$ в фотохимически инициируемой реакции [2+2]циклоприсоединения по связи $C=C$ стирила.

При взаимодействии пирролобензоксазинтриона с основаниями Шиффа, проводимом путем кипячения в *мета*-ксилоле в течение 1 ч, образуются 14,16,17-трифенил- и 16-арил-17-бензил-14-фенил-3,15-диокса-10,17-дiazатетрацикло-[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трионы.



Образование этих соединений происходит, вероятно, вследствие участия пирролобензоксазинтрионов сопряженной системой связей $O=C-C^3=C^{3a}$ в реакции [4+2]циклоприсоединения по связи $C=N$ основания Шиффа.

При взаимодействии пирролобензоксазинтрионов с N,N'-дициклогексилкарбодимидом, проводимом путем кипячения в бензоле в течение 1 ч по схеме, близкой к вышеописанной, образуется 14-фенил-17-циклогексил-16-циклогексиламино-3,15-диокса-10,17-дiazатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 08-03-01032).

Пермский государственный университет, Пермь, koh2@psu.ru

Л.А. Бадовская, Л.В. Поварова, О.А. Цеменко

ПОЛУЧЕНИЕ ОКСОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ КАТАЛИТИЧЕСКОГО ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ФУРАНОВ

Разработка новых методов получения оксокислот и их производных, являющихся важными полупродуктами для органического синтеза и химии биологически активных веществ – одна из актуальных задач современной органической химии.

Ранее путем окисления фурана водным пероксидом водорода в сильноокислых средах и при температурах, превышающих температуру кипения фурана, были получены β-формилакриловая и малеиновая кислоты [1-5].

В наших исследованиях получило развитие новое направление – перекисное каталитическое окисление фурана и его гомологов в водно-органических средах [6-16]. Окислением фурана пероксидом водорода в водно-спиртовых средах в присутствии соединений ванадия при 20 °С ранее получены 2,5-диалкокси-2,5-дигидрофураны и малеиновый диальдегид в виде бис(2,4-динитрофенил)гидразона, разработаны новые рациональные методы получения этих соединений.

Впервые выявлено высокое рострегулирующее и антистрессовое действие синтезированных веществ, а также их композиций, на ростовые процессы в семенах пшеницы, и показана их перспективность для химии синтетических рострегуляторов [9-16].

Получение оксокислот и их производных осуществляли путем окисления 2-метилфурана в водно-спиртовых средах в присутствии соединений ванадия (IV; V), с использованием в качестве окислителя водного раствора пероксида водорода, концентрация которого в исходной реакционной смеси составляла 2 моль/л.

Гомогенность реакционной среды обеспечивалась преобладанием в ней органического соразтворителя (этанола).

Исходное мольное соотношение 2-метилфурана, H_2O_2 и ванадиевого катализатора составляло 1:2:0,02.

Начальное значение pH реакционной среды равнялось 4,5 – 5, что обуславливалось присутствием в растворе H_2O_2 кислотного стабилизатора. В ходе реакции pH снижалось до 1, вследствие образования кислотных продуктов.

Температурный режим процесса определялся низкой температурой кипения 2-метилфурана.

Окисление 2-метилфурана водным пероксидом водорода в гетерогенной среде в отсутствие ванадиевого катализатора и соразтворителя протекает крайне медленно и неэффективно. В качестве продуктов в незначительном количестве образуются лишь органические пероксиды.

Установлено, что соразтворитель и ванадиевый катализатор оказывают существенное влияние на окисление 2-метилфурана в вышеприведенных условиях. При проведении реакции в гомогенной водно-органической среде вода-алифатический спирт (этанол) в присутствии ванадиевого катализатора (VOSO_4) процесс окисления существенно интенсифицируется. При этом значительно сокращается период полного превращения H_2O_2 (в 30 раз) и увеличивается количество вступившего в реакцию 2-метилфурана (в 20 раз). Значительно возрастает (в 60 раз) и суммарный выход продуктов реакции.

На окисление 2-метилфурана большое влияние оказывает также pH реакционной смеси. При начальном значении pH 7-8 продолжительность реакции составляет около 48 ч. Суммарный выход продуктов реакции при этом невысок (5%). В случае окисления 2-метилфурана при pH 4-5 полное превращение H_2O_2 происходит за 3 - 3,5 ч (в зависимости от типа ванадиевого катализатора), а суммарный выход продуктов реакции достигает 70%.

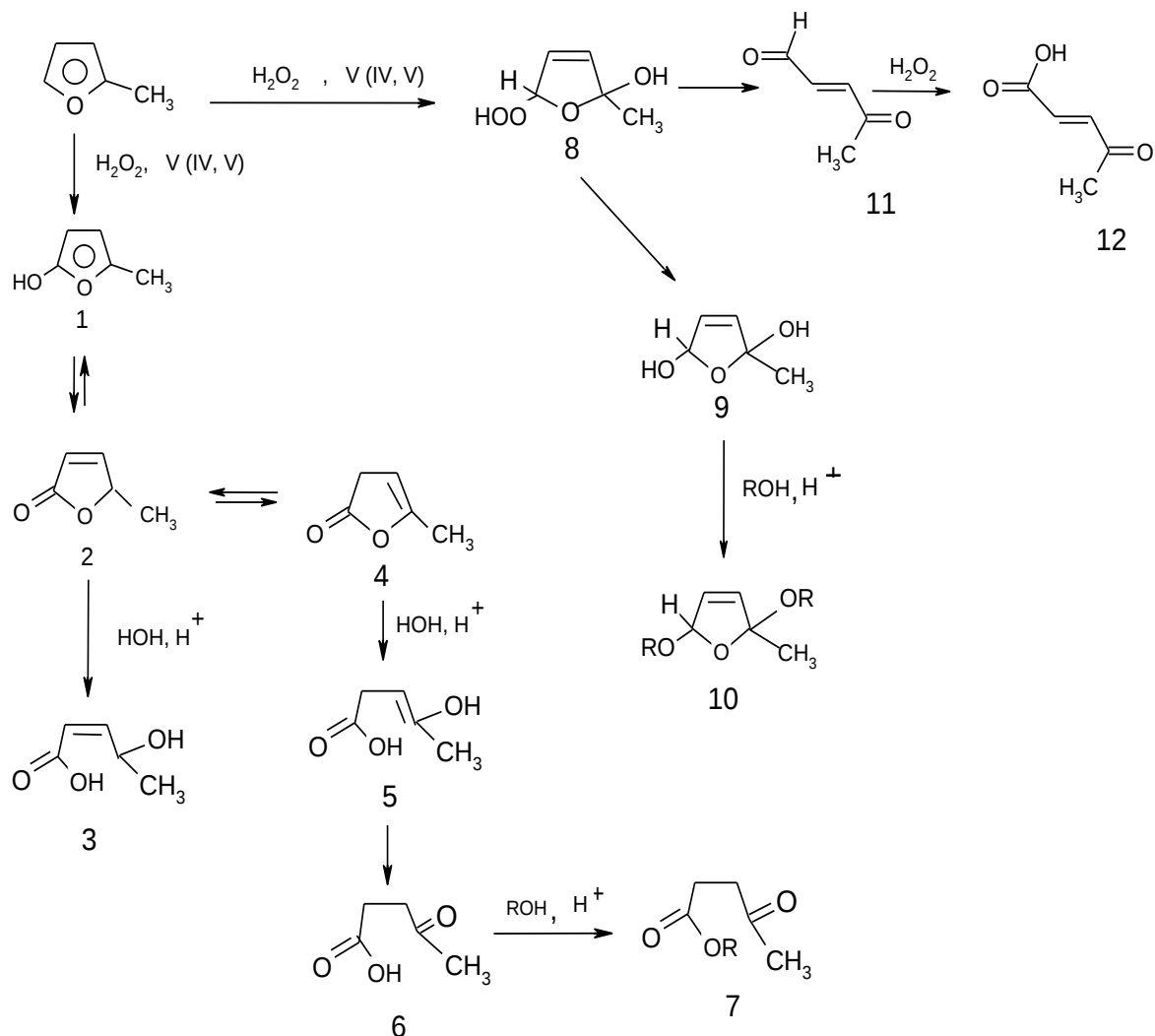
Температурный режим процесса окисления влияет на его продолжительность, степень превращения 2-метилфурана и суммарный выход продуктов. Установлено, что увеличение температуры реакции от 20 до 25°C вызывает сокращение продолжительности процесса от 3,5 ч до 2-х часов, повышение степени превращения 2-метилфурана и увеличение выхода продуктов реакции. Дальнейшее повышение температуры выше 25°C приводит к непродуктивному расходу окислителя и нежелательным глубоким гидролитическим и окислительным превращениям продуктов реакции, в результате этого выход продуктов реакции понижается.

Существенное влияние на суммарный выход продуктов окисления, длительность процесса и степень превращения 2-метилфурана оказывает тип ванадиевого катализатора. В присутствии VOSO_4 достигается большая степень превращения 2-метилфурана и больший выход продуктов окисления, чем в присутствии V_2O_5 , хотя в последнем случае продолжительность реакции сокращается. Это свидетельствует о значительной доле непродуктивного распада H_2O_2 в присутствии V_2O_5 .

Отличительной особенностью окисления 2-метилфурана в водно-спиртовых средах по сравнению с окислением в этих условиях фурана является существенное сокращение продолжительности реакции (в 2-3 раза). Это свидетельствует о более высокой реакционной способности алкилзамещенных фуранов в реакциях перекисного окисления.

Изучение состава продуктов окисления 2-метилфурана различными методами, в том числе хроматомасс-спектрометрией и газожидкостной хроматографией показало, что при окислении 2-метилфурана в водно-спиртовых средах на промежуточных стадиях образуются органические пероксиды, которые затем превращаются в кислотные продукты, карбонильные соединения, циклические ацетали и лактоны.

В состав конечных продуктов окисления входят 4-гидрокси-2-пентеновая кислота **3**, 4-оксо-2-пентеновая кислота **12**, 4-оксопентановая кислота **6**, эфир 4-оксопентановой кислоты **7**, 2-метил-2(5H)фуранон **2**, 2-метил-2(3H)фуранон **4**, 2-метил-2,5-диалкокси-2,5-дигидрофуран **10** (схема 1).



Соединения **2**, **4**, **6**, **12** являются продуктами окисления 2-метилфурана. Мы допускаем, что они образуются через предполагаемые промежуточные продукты окисления **1**, **5**, **8**, **11**, а метилзамещенные диалкоксидигидрофураны **10** образуются в результате алкилирования предполагаемого промежуточного 2-метил-2,5-дигидрокси-2,5-дигидрофурана **9**.

Все эти вещества перспективны для химии биологически активных веществ. Это подтверждено результатами испытаний рострегулирующей и антистрессовой активности композиции, включающей вещества **2**, **3**, **6**, **7**, **10** – **12**.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования реакций перекисного окисления 2-метилфурана в водно-спиртовых средах в присутствии соединений ванадия (IV; V) для получения оксокислот и их производных, являющихся важными продуктами для органического синтеза и химии биологически активных веществ.

Литература

1. В.П. Гвоздецкая, Дис. канд. хим. наук, Краснодар, 1974.
2. N. Milas, R. Reeley, O. Magely, *J. Amer. Chem. Soc.*, **76**, 2322, (1954).
3. N. Milas, *J. Amer. Chem. Soc.*, **28**, 2005, (1927).
4. В.П. Гвоздецкая, В.Г. Кульневич, Л.Б. Лапкова, *ЖПХ*, **45**, 354, (1972).
5. В.П. Гвоздецкая, В.Г. Кульневич, в кн. *Химия и технология фурановых соединений. Межвуз. сб. науч. тр. Краснодар. политехн. ин-та*, Краснодар, 1975, 34.

6. 7. В.В. Посконин, Л.А. Бадовская, *ХГС*, **11**, 1462, (1991).
7. В.В. Посконин, Л.А. Бадовская, С.П. Гаврилова, В.Г. Кульневич, *ЖОрХ*, **25**, 1701, (1989).
8. Л.А. Бадовская, В.М. Латашко, С.П. Митрофанова, Е.П. Грунская, В.В. Посконин, Л.В. Поварова, «Химия для медицины и ветеринарии». Межвуз. сб. науч. тр. СГУ, Саратов, 1998, 155.
9. Л.А. Бадовская, В.М. Латашко, Л.В. Поварова, Г.В. Володзько, “Биооксидант”. Тез. докладов V конф. Москва, 1998. – С. 58.
10. В.В. Посконин, Л.А. Бадовская, Л.В. Поварова, Пат. РФ 2124508.; Б. И. №1, 1999.
11. В.В. Посконин, Л. В. Поварова, Л.А. Бадовская, *ХГС*, 633, (1996).
12. В.В. Посконин, Л.А. Бадовская, Л. В. Поварова, *ХГС*, 893, (1998).
13. В.В. Посконин, Л.А. Бадовская, Л. В. Поварова, *ХГС*, 1047, (1998).
14. В.В. Посконин, Л.А. Бадовская, Л. В. Поварова, *Катализ в биотехнологии, химии и химических технологиях*. Тез. докл., Тверь, 1999, 77.
15. В.В. Посконин, Л.А. Бадовская, Л.В. Поварова, Р.И. Пономаренко, *ХГС*, 1322, (1999).
16. В.В. Белоруцкий, Л. В. Поварова, в кн. *Химия и химическая технология нефтегазопереработки*. Межвуз. сб. науч. тр. КубГТУ, Краснодар, 2002, 65.

Кубанский государственный технологический университет

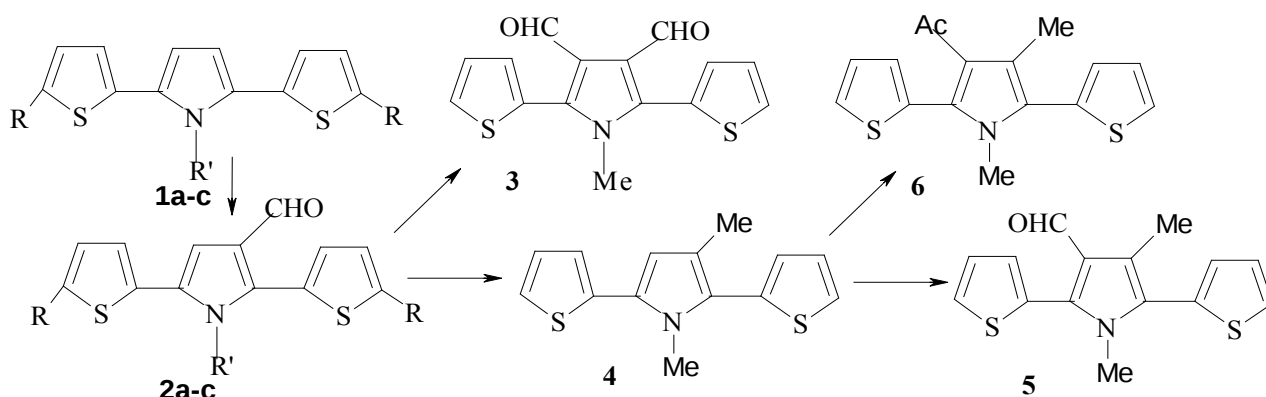
Краснодар, k-obh@kubstu.ru

Л.И. Беленький, Г.П. Громова, В.И. Смирнов

РЕАКЦИИ 2,5-ДИ(2-ТИЕНИЛ)ПИРРОЛОВ

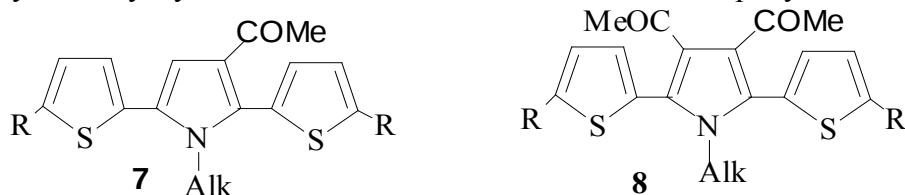
Изучены возможности модификации 2,5-ди(тиенил)пирролов (**1**) с целью получения соединений, которые могут служить предшественниками полимеров и мономеров, проявляющих электрическую проводимость и специфические фотохимические свойства.

Формилированием по Вильсмайеру соединений **1a-c** получены альдегиды **2a-c**. Формилирование по Рихе альдегида **2b** привело к образованию пиррол-3,4-диальдегида **3**. продуктом восстановления альдегида **2a** по Кижнеру является соответствующий метилпиррол **4**, который формилируется по Вильсмайеру и ацетируется по Фриделю-Крафтсу в единственное незамещенное положение пиррольного кольца с образованием альдегида **5** и кетона **6** соответственно.



a R = H, R' = Me; **b** R = R' = Me; **c** R = Me, R' = n-octyl

Изучено ацилирование N-алкил-2,5-ди(2-тиенил)пирролов **1a-c** различными агентами. В частности, из соединений **1b** и **1c** при действии ацетилхлорида в присутствии SnCl_4 в бензоле получены моно- (**7a,b**) и дикетоны **8a,b**. Ацетилирование дитиенилпиррола **1a** в тех же условиях сопровождается смолообразованием. Получить моноацетилзамещенное **7c** удалось при действии смешанного ангидрида трифторуксусной и уксусной кислот или диметилацетамида в присутствии POCl_3 .



7, 8: Alk = Me, R = Me (**a**); Alk = Oct, R = Me (**b**); Alk = Me, R = H (**c**)

Экспериментальная часть

1,4-Ди-(2-тиенил)бутан-1,4-дион (9) получен ацилированием тиофена дихлорангидридом янтарной кислоты в CH_2Cl_2 в присутствии хлорида алюминия по методу [1].

1,4-Бис(5-метил-2-тиенил)бутан-1,4-дион (10) получен аналогично из 2-метилтиофена, т. пл. 170-171 °C (из этилацетата (ЭА)), что соответствует данным [2].

1-Метил-2,5-ди(2-тиенил)-1H-пиррол (1a) получен реакцией дикетона **9** с метиламином в уксусной кислоте в бензольном растворе с азеотропной отгонкой воды [3].

1-Метил-2,5-бис(5-метил-2-тиенил)-1H-пиррол (1b) получен аналогично [4].

2,5-Бис(5-метил-2-тиенил)-1-октил-1H-пиррол (1c). Раствор 1 г (3.6 ммоль) дикетона **10**, 0.51 г (0.65 мл, 4 ммоль) н-октиламина и 0.5 мл пропионовой кислоты в 15 мл бензола кипятят в колбе с насадкой Дина – Старка 20.5 ч (контроль с помощью ТСХ). Смесь охлаждают, частично упаривают бензол, добавляют 5 мл насыщенного раствора NaHCO_3 , разбавляют водой (15 мл) и экстрагируют CH_2Cl_2 . Экстракт промывают водой, разбавленным раствором HCl и снова водой, сушат над MgSO_4 и упаривают досуха. Колоночной хрома-тографией (элюент петролейный эфир (ПА)) получено 1.12 г (84.5%) густого масла. Найдено, %: C 71.01, H 8.21, S 17.02. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NS}_2$. Вычислено, %: C 71.11, H 7.87, S 17.25. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 6.88 (2H, д, $J \approx 4$, Нтиоф.), 6.73 (2H, д, $J \approx 4$, Нтиоф.), 6.30 (2H, с, Нпиррол.), 4.14 (3H, кв, NCH_2 , $J \approx 7$); 2.53 (6H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$); 1.2 (2H, м, NCH_2CH_2), 1.35-1.15 (10H, м. $(\text{CH}_2)_5$); 0.92 (3H, т, CH_2CH_3 , $J \approx 7$). Масс-спектр: m/z 278 (M^+).

1-Метил-2,5-ди(2-тиенил)-1H-пиррол-3-карбальдегид (2a). К охлажденному (10-12 °C) раствору 0.223 г (1.454 ммоль) POCl_3 в 2 мл сухого CH_2Cl_2 прибавляют 0.106 г (1.454 ммоль) ДМФА, 30 мин кипятят, охлаждают в ледяной бане, после чего добавляют 0.2698 г (1.1 ммоль) пиррола **1a**. Реакционную смесь кипятят с перемешиванием 90 мин, охлаждают и выливают в раствор 1.7 г (1.454 ммоль) $\text{MeCOONa} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 10 мл воды, полученную эмульсию кипятят 1 ч. Охлаждают, отделяют органический слой, водный слой 2 раза экстрагируют CH_2Cl_2 , объединенный экстракт промывают небольшим количеством воды, сушат над MgSO_4 , фильтруют, упаривают на ротационном испарителе досуха и растирают в небольшом объеме гексана. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, сушат, выход 0.217 г (90.5%). Т. пл. 110-112 °C. Найдено, %: C 61.49; H 4.3, N 5.14 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NOS}_2$ Вычислено, %: C 61.51; H 4.06, N 5.12. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 9.70 (1H, с, $\text{CH}=\text{O}$); 7.56 (1H, дд, $^3J=4.2$ $^4J=2.2$, Н тиоф.); 7.38 (1H, дд, $^3J=5$, $^4J=1.2$, Н тиоф.) 7.20 (2H, м) 7.13 (2H, м) 6.92 (1H, с Н пиррол.) 3.63 (3H, с, N-Me); Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.): 33.29 (N-Me), 108.9 ($\underline{\text{CH}}\text{-4}$ пиррол), 126.29, 126.99, 127.49, 128.68, 130.82; 186.01 ($\text{CH}=\text{O}$).

1-Метил-2,5-бис(5-метил-2-тиенил)-1H-пиррол-3-карбальдегид (2b). Получен аналогично альдегиду **2a** из 0.45 г (1.65 ммоль) пиррола **1b**, 0.334 г (2.1 ммоль) POCl_3 и 0.154 г (2.1 ммоль) ДМФА в 2 мл сухого CH_2Cl_2 с очисткой продукта на колонке (4x1.5 см) с силикагелем (элюент ПЭ – ЭА, 10:1). Выход 0.48 г (96.7%), т. пл. 90 °С. Найдено, %: С 63.78, Н 5.00, N 4.67, S 20.81. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NOS}_2$. Вычислено: %: С 63.76, Н 5.02, N 4.65, S 21/27. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 9.70 (1H, с, CHO); 6.92 (1H, д, $J \approx 4$, Н тиоф.), 6.87 (1H, д, $J \approx 4$, Н тиоф.), 6.80 (1H, уш. с, Н тиоф.), 6.73 (1H, с, Н-4 пиррол.), 6.71 (1H, уш. с, Н тиоф.), 3.60 (3H, с, NCH_3); 2.55 (3H, с, CCH_3); 2.50 (3H, с, CCH_3).

2,5-Бис(5-метил-2-тиенил)-1-октил-1H-пиррол-3-карбальдегид (2c). Получен и очищен аналогично альдегиду **2b** из 0.33 г (0.083 ммоль) пиррола **1c**, 0.19 г (1.2 ммоль) POCl_3 и 0.09 г (1.2 ммоль) ДМФА в 7 мл сухого CH_2Cl_2 . Выход 0.29 г (82%), густое масло. Найдено, %: С 69.48, Н 7.38, N 3.47, S 15.80. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NOS}_2$. Вычислено: %: С 69.13, Н 7.31, N 5/50, S 16/05. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 9.63 (1H, с, CHO); 6.95 (1H, уш. с, Н тиоф.), 6.90 (1H, уш. с, Н тиоф.), 6.80 (1H, уш. с, Н тиоф.), 6.76 (1H, с, Н-4 пиррол.), 6.71 (1H, уш. с, Н тиоф.), 4.00 (2H, т, $J \approx 7$, NCH_2); 2.55 (3H, с, CCH_3); 2.50 (3H, с, CCH_3), 1.5-1.1 (12H, м, $(\text{CH}_2)_6$). 0.85 (3H, т, $J \approx 7$, CH_3).

1-Метил-2,5-бис(5-метил-2-тиенил)-1H-пиррол-3,4-дикарбальдегид (3). К раствору (0.663 г (3.5 ммоль) TiCl_4 в 1.5 мл сухого CH_2Cl_2 при перемешивании и охлаждении (10-12 °С) прибавляют в течение 10 мин одновременно 0.3 г (1 ммоль) альдегида **2b** в 3 мл CH_2Cl_2 и раствор $\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{OEt}$, полученный из 0.315 г (1.5 ммоль) PCl_5 и 0.125 г (1.69 ммоль) этил-формиата в 3 мл сухого CH_2Cl_2 . Смесь выдерживают при 10-12 °С 35 мин и выливают на лед с соляной кислотой, перемешивают 20 мин. Разделяют слои, водный экстрагируют CH_2Cl_2 , объединенный экстракт промывают водой, сушат над MgSO_4 . После удаления растворителя получают 0.4 г смеси (ТСХ) исходного альдегида и диальдегида **3**, которую разделяют на колонке с силикагелем (7x1.5 см), элюируя смесью ПЭ – ЭА, 10:1. Выделено 0.1 г альдегида **2b** и 0.15 г диальдегида **3** (45.7% на взятый или 68.5% на вступивший в реакцию **2b**). После перекристаллизации из гексана получен диальдегид **3**, т.пл. 132 °С. Найдено, %: С 61.96, Н 4.56, N 4.21, S 19.59. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}_2$. Вычислено: %: С 61.98, Н 4.59, N 4.25, S 19.46. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 10.15 (2H, с, CHO); 7.02 (2H, уш. с, Н тиоф.), 6.85 (2H, уш. с, Н тиоф.), 3.50 (3H, с, NCH_3); 2.55 (6H, с, CCH_3).

1,3-Диметил-2,5-ди(2-тиенил)-1H-пиррол (4). Раствор 0.2 г (0.7316 ммоль) альдегида **2a**, 0.071 г (2.21 ммоль) гидразингидрата и 0.2 г (3.57 ммоль) KOH в 40 мл триэтиленгликоля выдерживают при температуре 200-240 °С 3 ч, потом 1 ч при 190-200 °С, охлаждают. Разбавляют 50 мл воды, смесь 3 раза экстрагируют бензолом, объединенный экстракт 2 раза промывают водой, сушат над CaCl_2 , фильтруют, упаривают, выделяют флэш-хроматографией (ЭА – гексан, 1:10). Получают 0,1781 г (93,8%) желтого масла. Найдено, %: С 64.93; Н 5.15; N 5.91 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NS}_2$. Вычислено, %: С 64.82; Н 5.05, N 5.40. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.40 (1H, дд, $^3J=5$, $^4J=1.2$, Н-5 тиоф.); 7.27 (1H, дд, $J=5$ $J=1.5$) 7.13 (1H, дд, $^3J=5.2$, $^3J=3.5$, Н-4 тиоф.), 7.05 (3H, м); 6.27 (1H, д, $J=0.4$, Н пиррол), 3.60 (3H, с, N-Me); 2.13 (1H, с, CH_3) Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.): 13.32 (CH_3); (34.81 N-Me), 112.2 ($\underline{\text{C}}$ Н-4 пиррол), 120.81 ($\underline{\text{C}}$ -3 пиррол), 126.06; 126.57; 126.99; 127.53; 128.43; 128.71; 129.09, 129.49; 134,98; 136,45

1,4-Диметил-2,5-ди(2-тиенил)-1H-пиррол-3-карбальдегид (5). К охлажденному раствору 0.223 г (1.454 ммоль) POCl_3 в 2 мл сухого CH_2Cl_2 прибавляют 0.106 г (1.454 ммоль) ДМФА, 30 мин кипятят, охлаждают в ледяной бане, после чего добавляют 0.2698 г (1.1 ммоль) пиррола **4**. Реакционную смесь кипятят с перемешиванием 90 мин,

охлаждают и вы-ливают в раствор 1.7 г (1.454 ммоль) $\text{MeCOONa} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 10 мл воды, полученную эмульсию кипятят 1 ч. Охлаждают, отделяют органический слой, водный слой 2 раза экстрагируют CH_2Cl_2 , объединенный экстракт промывают небольшим количеством воды, сушат над MgSO_4 , фильтруют, упаривают на роторном испарителе досуха и растирают в небольшом объеме гексана. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, сушат, выход 0.217 г (90,5%). Т.пл. 128-130 °С. Найдено, %: С 62.80, Н 4.56, N 4.88: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NOS}_2$. Вычислено, %: С 62.69, Н 4.56, N 4.87. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 9.75 (1H, с, $\text{CH}=\text{O}$); 7.54 (1H, дд, $^3J=4.2$, $^4J=2.2$, Н тиоф.); 7.47 (1H, дд, $^3J=5.2$, $^4J=1.2$); 7.17 (3H, м, Н тиоф.); 7.06 (1H, дд, $^3J=3.5$, $^4J=1.2$, Н тиоф.); 3.44 (3H, с, NMe); 2.33 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 11.94 (C- CH_3 пиррол-), 33.74 (N-Me), 121.58, 123.76, 128.02, 128.12, 128.22, 129.20, 130.33; 131.61, 131.84, 188.07 ($\text{CH}=\text{O}$).

3-Ацетил-1,4-диметил-2,5-ди(2-тиенил)-1H-пиррол (6). К охлажденному раствору 0.071 г (0.696 ммоль) уксусного ангидрида и 0.158 г (0.6091 ммоль) пиррола **4** в 30 мл сухого бензола прибавляют раствор 0.042 г (0.69 ммоль) SnCl_4 в 1 мл сухого бензола. Реакционную смесь перемешивают 4 ч при комнатной температуре, затем выливают в ледяной раствор 1 мл концентрированной соляной кислоты в 50 мл воды, энергично перемешивают в делительной воронке, органический слой отделяют, водный слой 3 раза экстрагируют бензолом. Объединенный экстракт промывают сильно разбавленной соляной кислотой, водой, раствором соды, сушат над CaCl_2 . Упаривают на роторном испарителе, делят колоночной хроматографией (элюент ЭА – гексан, 1:10) и получают 0.1087 г (59.2%) кристаллов кетона **6**, т. пл. 129-131 °С и 0.0419 г (26.5%) исходного соединения **4**. Найдено, %: С 64.93; Н 5.15; N 5.91 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NS}_2$ Вычислено, %: С 64.82; Н 5.05, N 5.40. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.53 (1H, дд, $^3J=5.1$, $^4J=1.2$, Н-5 тиоф.); 7.45 (1H, дд, $^3J=5.1$, $^4J=1.2$); 7.13 (4H, м); 7.04 (1H, дд, $J=3.49$, $^4J=1.14$, Н-4 тиоф.); 3.29 (3H, с, N-Me); 2.26 (3H, с, COCH_3); 2.01 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.): 13.32 (CH_3), 34.81 (N-Me), 112.2 (CH -4 пиррол), 120.81 (4- C пиррол), 120.81 (C-3), 126.06; 126.57; 126.99; 127.53; 128.43; 128.71; 129.09, 129.49; 134,98; 136,45

3,4-Диацетил-1-метил-2,5-бис(5-метил-2-тиенил)-1H-пиррол (8a). К смеси 0.2 г (0.733 ммоль) соединения **1b** и 0.12 г (1.47 ммоль) ацетилхлорида при температуре ≤ 5 °С прибавляют по каплям 0.191 г (0.733 ммоль) SnCl_4 в 4 мл бензола. Образовавшийся темнокрасный раствор выдерживают 25 мин и выливают на лед в присутствии соляной кислоты. Разделяют слои, водный экстрагируют хлороформом, объединенный экстракт промывают водой, сушат над MgSO_4 . После упаривания растворителя получают 0.28 г остатка, который очищают на колонке с силикагелем (10x1 см), элюируя смесью ПЭ – ЭА, 10:1, а затем 5:1. Получено 0.06 г (25%) продукта, т. пл. 138 °С. Найдено, %: С 63.99, Н 5.29, N 4.05. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}_2$. Вычислено: %: С 63.84, Н 5.36, N 3.92. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 6.92 (2H, уш. с, Нтиоф.), 6.78 (2H, д, $J \approx 4$, Нтиоф.), 3.32 (3H, с, NCH_3); 2.52 (6H, с, SCH_3); 2.20 (6H, с, COCH_3).

3-Ацетил-2,5-бис(5-метил-2-тиенил)-1-октил-1H-пиррол (7b) и 3,4-диацетил-2,5-бис(5-метил-2-тиенил)-1-октил-1H-пиррол (8b). А. К раствору 0.2 г (0.54 ммоль) соединения **1c** в 3.5 мл сухого бензола прибавляют при 10°С 0.085 г (1.08 ммоль) ацетилхлорида, а затем каплю SnCl_4 в 0.5 мл бензола. Образовавшийся темнокрасный раствор выдерживают 15 мин и выливают на лед в присутствии соляной кислоты. Через 15 мин светлый органи-ческий слой отделяют, водный экстрагируют хлороформом, объединенный экстракт промывают водой, сушат над MgSO_4 . После упаривания растворителя получают 0.28 г масло-образного остатка, который очищают на колонке с силикагелем (11x1 см), элюируя смесью ПЭ – ЭА, 10:1. Выделяют 0.15 г (75%)

исходного **1c** и 0.05 г (22%) монокетона **7b**, масло. Найдено, %: С 71.20, Н 7.60, S 15.22. $C_{24}H_{31}NOS_2$. Вычислено: %: С 69.69, Н 7.55, S 15.50. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 6.91 (1H, д, $J \approx 4$, Н тиоф.), 6.88 (1H, д, $J \approx 4$, Н тиоф.), 6.78 (1H, д, $J \approx 4$, Н тиоф.), 6.75 (1H, с, Н пиррол.), 6.72 (1H, д, $J \approx 4$, Н тиоф.), 3.88 (2H, т, $J \approx 7$, NCH_2); 2.57 (3H, с, CSH_3); 2.52 (3H, с, CSH_3); 2.16 (3H, с, CH_3CO), 1.6-1.1 (12H, м, $(CH_2)_6$). 0.88 (3H, т, $J \approx 7$, CH_3).

Б. При выдержке смеси в течение 2 ч возврат исходного соединения сокращается до 7%, причем выделено 19% монокетона **7b** и 35% дикетона **8b**, масло. Найдено, %: С 68.40, Н 7.58, S 13.52. $C_{26}H_{33}NO_2S_2$. Вычислено: %: С 68.53, Н 7.30, S 14.07. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 6.92 (2H, д, $J \approx 4$, Н тиоф.), 6.78 (2H, д, $J \approx 4$, Н тиоф.), 3.76 (2H, т, $J \approx 7$, NCH_2); 2.55 (6H, с, CSH_3); 2.16 (6H, с, CH_3CO), 1.6-1.0 (12H, м, $(CH_2)_6$). 0.88 (3H, т, $J \approx 7$, CH_3).

3-Ацетил-1-метил-2,5-ди(2-тиенил)-1H-пиррол (7c). В условиях, аналогичных формилированию по Вильсмайеру, из 0.2 г (0.815 ммоль) пиррола **1a**, 1 мл Me_2NCOMe и 1 мл $POCl_3$ получают после колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент ЭА – гексан, 1:8) 0.11 г (47%) кетона **7c**, т. пл. 124-125 °С (из спирта). Найдено, %: С 62.74, Н 4.58, N 4.64 $C_{14}H_{11}NOS_2$. Вычислено, %: С 62.69, Н 4.56, N 4.87. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 7.54 (1H, дд, $^3J=4.7$, $^4J=1.6$, Н-5 тиоф.); 7.36 (1H, дд, $^3J=4$, $^4J=2.3$), 7.17 (2H, м) 7.10 (2H, м); 6.84 (1H, с, Н пиррол.); 3.48 (3H, с, N-Me); 2.15 (3H, с, $COCH_3$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.): 27.4 ($COCH_3$) 32.07 (N-Me), 110.11 ($\underline{CH}$ -4 пиррол), 124.93, 125.63 (C-5), 126.27, 126.41, 127.48, 129.55, 130.97, 192.67 ($\underline{COCH_3}$).

Литература

1. A.Merz, F.Ellinger, *Synthesis*, 462 (1991).
2. P.E.Just, K.I.Chah-Ching, P.C.Lacaze, *Tetrahedron*, **58**, 3467 (2002).
3. R.Nizlurski-Mann, M.P.Cava, *Adv. Mater.*, **5**, 547 (1993).
4. R.E.Nizlurski-Mann, Ch.Scordilia-Kelley, T.-L.Liu, M.P.Cava, R.T.Carlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 887 (1993).

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы № 8 фундаментальных исследований Президиума РАН.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,

Москва, e-mail: libel@ioc.ac.ru

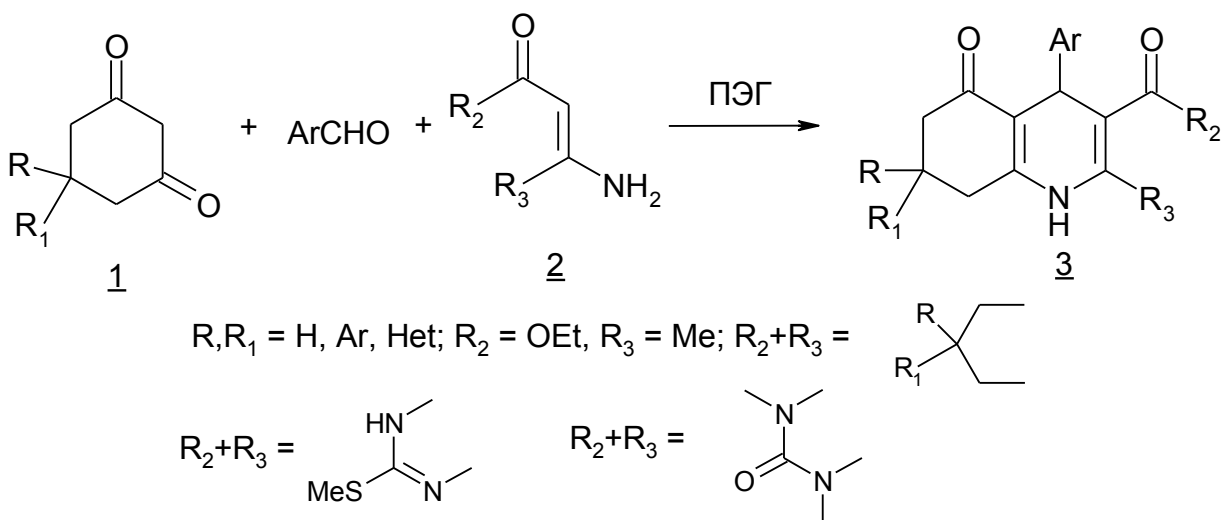
Московская государственная академия тонкой химической технологии

им. М.В. Ломоносова, Москва, e-mail: mitht406@mail.ru

С.А. Беляева, П. Лют Армелъ, П.С. Романов, М.Ю. Крысин

ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛИ – НОВАЯ РЕАКЦИОННАЯ СРЕДА ДЛЯ ТРЕХКОМПОНЕНТНЫХ КОНДЕНСАЦИЙ С УЧАСТИЕМ 1,3-ЦИКЛОГЕКСАНДИОНОВ

В продолжение наших исследований по синтезу гетероциклических систем на основе мультикомпонентных реакций (см., например, [1]) изучено взаимодействие 1,3-циклогександионов (**1**), ароматических альдегидов и соединений, содержащих енаминокарбонильный фрагмент (**2**), в среде полиэтиленгликолей (ПЭГ-200, ПЭГ-400).



Применение данных жидких водорастворимых полимеров существенно сокращает время протекания реакций, упрощает выделение, очистку и повышает выход целевых гидрохинолинов (3), а также является целесообразным с экологической точки зрения вследствие их нетоксичности.

Литература

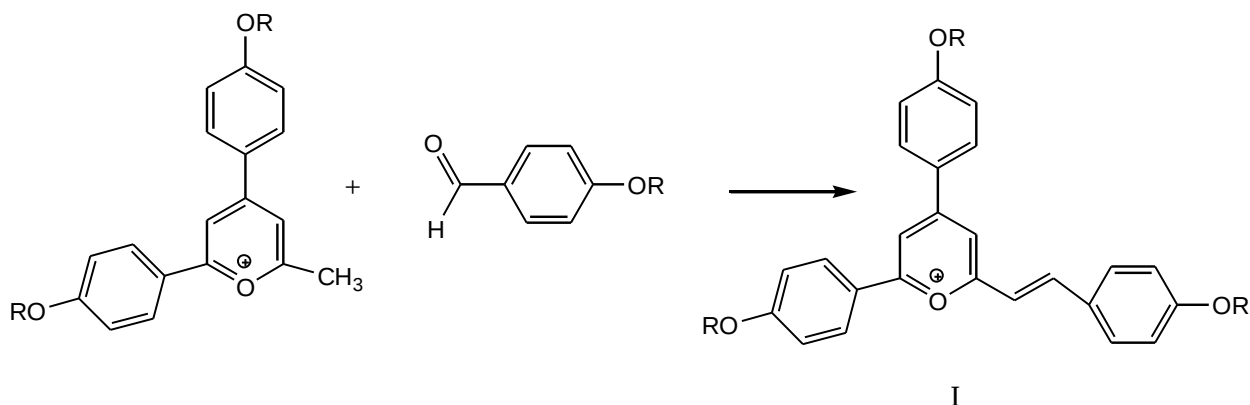
1. Потапов А.Ю., Шихалиев Х.С., Крыльский Д.В., Крысин М.Ю. // ХГС. 2006. Вып.10. С.1127-1142.

Воронежский государственный университет, Воронеж, chocd261@chem.vsu.ru

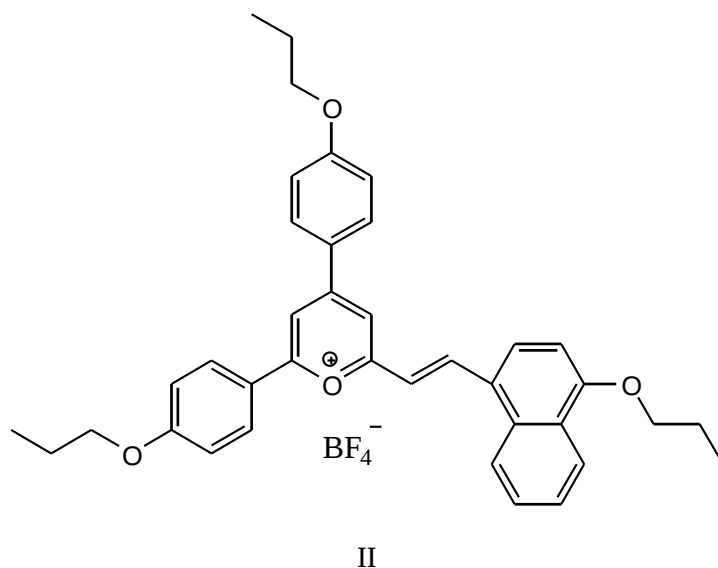
И.И.Бойко, А.П.Иванова

4-АЛКОКСИНАФТАЛЬДЕГИДЫ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В СИНТЕЗЕ СТИРИЛЬНЫХ КРАСИТЕЛЕЙ ПИРИЛИЕВОГО РЯДА С ШИРОКОЙ ЗОНОЙ ПОГЛОЩЕНИЯ В ВИДИМОЙ ОБЛАСТИ СПЕКТРА

В связи с прекращением производства целого ряда красителей, традиционно используемых в химико-фотографической промышленности, возникла задача их замены. Особенно острой оказалась проблема замены красителя № 5121 в противоореольных слоях технических фотопластинок. В процессе исследований мы обратили внимание на стирильные красители пирилиевого класса, которые получались конденсацией ароматических альдегидов с тетрафторборатами пирилиевых солей с активной метильной группой[1].



Оказалось, что красители этого класса вполне пригодны для замены красителя № 5121. При этом они перекрывали диапазон 400-560 нм. Однако, для практических нужд хотелось иметь краситель с более широкой зоной поглощения. Расширение зоны удалось достигнуть использованием в качестве карбонильной компоненты 4-алкоксинафталдегидов. Лучшим способом их получения является введение формильной группы в эфиры α-нафтола по реакции Вильсмайера [2]. Если, в случае метилового эфира, процесс был описан, то для других заместителей нам пришлось его отрабатывать. Реакция проходит при добавлении хлорокиси фосфора к смеси эфира и диметилформамида при температуре 90-100°C с выходами 80-90%.



Из полученных соединений был выбран краситель II, который лучше других удовлетворяет предъявляемым требованиям и перекрывает диапазон 400-660 нм.

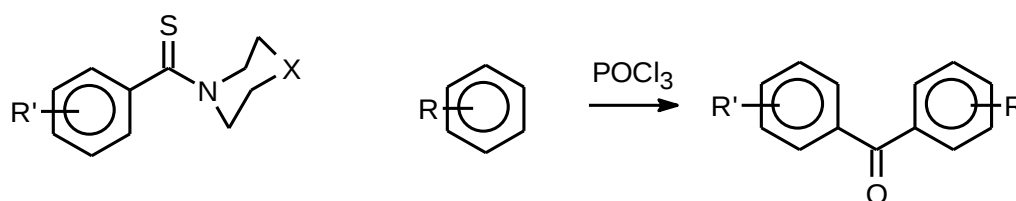
Литература

1. Г.И.Матасова и др.// А.с. СССР №1013897.
2. Г.Беккер и др.// Органикум, Мир, М. 1979. С.428.

АЦИЛИРОВАНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ ТИОБЕНЗАМИДАМИ В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ ВИЛЬСМЕЙЕРА

Ранее нами сообщалось о синтезе гетероциклических тиаминов по реакции Вильгердта - Киндлера при микроволновом облучении [1]. Полученные гетероциклические тиобензамиды были нами изучены в реакции ацилирования ароматических соединений по Вильсмейеру.

Тиобензамиды реагируют с фенолом, резорцином, пара-крезолом, анизолом, фенолом с образованием замещённых бензофенонов. Тиокарбонильная группа при обработке реакционной смеси водой для выделения продукта реакции гидролизует до карбонильной.



X = O, CH₂

Таблица

Бензофеноны

Продукт	R	R'	Т. пл.	Выход, %
C ₁₃ H ₁₀ O ₂	4-OH	H	133-135	69
C ₁₃ H ₁₀ O ₂	4-OH	H	132-135	65
C ₁₃ H ₁₀ O ₃	2,4-(OH) ₂	H	143-145	67
C ₁₃ H ₁₀ O ₃	2,4-(OH) ₂	H	143-145	65
C ₁₄ H ₁₂ O ₂	4-OCH ₃	H	65-67	75
C ₁₄ H ₁₂ O ₂	4-OCH ₃	H	65-67	57
C ₁₅ H ₁₄ O ₂	4-OC ₂ H ₅	H	45-47	78
C ₁₅ H ₁₄ O ₂	4-OC ₂ H ₅	H	44-46	58
C ₁₄ H ₁₂ O ₂	2-OH-5-CH ₃	H	83-85	72
C ₁₄ H ₁₂ O ₂	2-OH-5-CH ₃	H	83-85	65
C ₁₅ H ₁₄ O ₂	4-OCH ₃	4'-CH ₃	89-91	72
C ₁₅ H ₁₄ O ₂	4-OCH ₃	4'-CH ₃	87-89	52
C ₁₅ H ₁₄ O ₃	4-OCH ₃	4'-OCH ₃	142-144	74
C ₁₅ H ₁₄ O ₃	4-OCH ₃	4'-OCH ₃	140-143	64

Реакция проходит за 3-5 часов при нагревании на масляной бане до 80-100°C. Как растворитель используется избыток ацилируемого ароматического соединения.

Литература

1. Булавка В.Н. // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов. Под ред. А.П. Кривенько. Саратов, “Научная книга”, 2004. С.64-65.

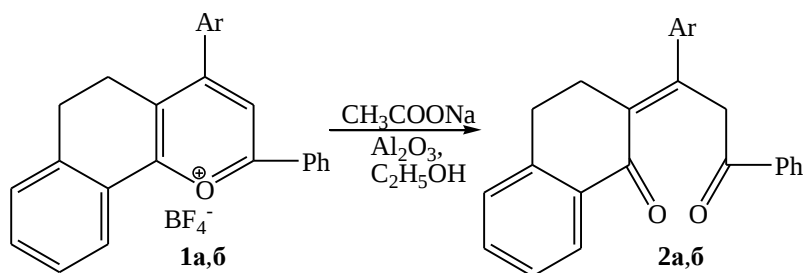
ООО Научно-Исследовательский Институт Космических и Авиационных Материалов (ООО НИИКАМ), Переславль-Залесский. E-mail: v-bulavka@niikam.ru v.bulavka@mail.ru

А.М. Буров, Н.В. Пчелинцева, О.В. Федотова

ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ 1,5-ДИКЕТОНОВ ТЕТРАГИДРОНАФТАЛИНОВОГО РЯДА

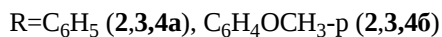
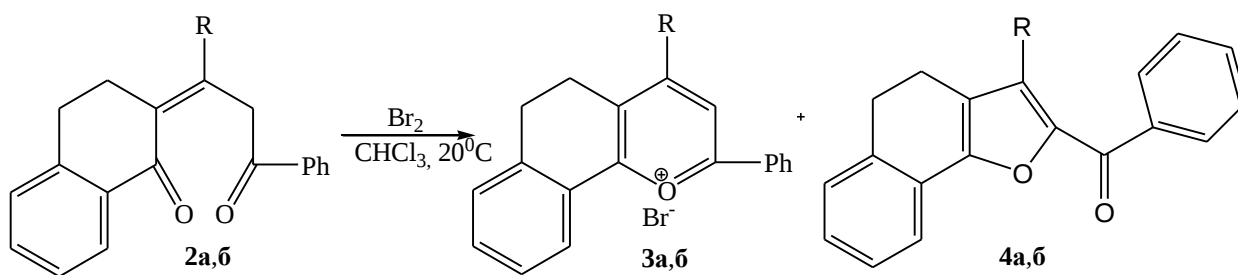
Реакции галогенирования непредельных 1,5-дикарбонильных соединений в литературе представлены в основном на примере дикетонов нециклического ряда и ведут к продуктам присоединения по кратной связи, замещения по α -положению к карбонильной функции и гетероциклизации в соли пирилия и бензоилфураны [1]. Взаимодействие с галогенами конденсированных непредельных семициклических 1,5-дикетонов, содержащих тетрагидронафталиновый фрагмент, входящий в состав природных и биологически активных веществ, позволяет обогатить химию непредельных дикетонов новыми представителями указанных соединений.

Продолжая систематические исследования по изучению галогенирования 1,5-дикетонов [2], нами проведены реакции пропилиденонтетрагидронафталинонов с хлором и бромом, а также фторбората бензогидрохроменилия с хлором в условиях мягкого щелочного гидролиза. 3,4-Дигидро-2-(3-оксо-1,3-дифенилпропилиден)нафталин-1(2H)-он **2a** и 3,4-дигидро-2-(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропилиден)нафталин-1(2H)-он **2b** были получены гидролизом солей **1a,b** по методике, разработанной нами с использованием оксида алюминия, способствующего дециклизации субстратов [3].



Ar=C₆H₅ (**1a**), C₆H₄OCH₃-p (**1b**)

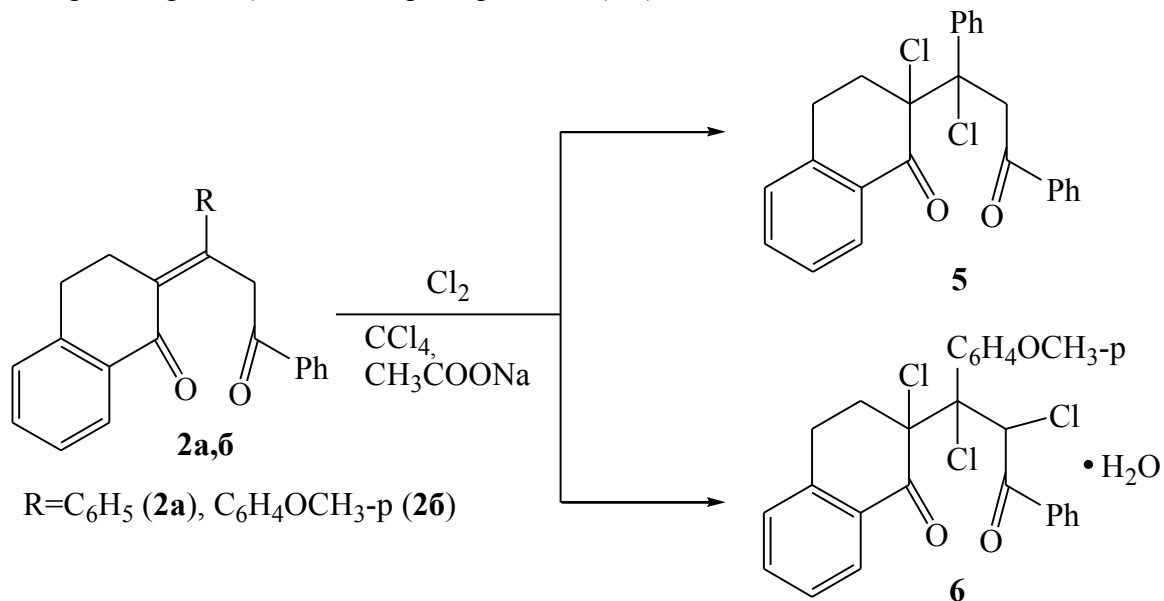
Учитывая высокую реакционную способность диоксосоединений и их склонность к гетероциклизации, бромирование проводилось в мягких условиях – элементарным бромом в хлороформе при 20°C.



Наличие в молекуле исходных соединений тетрагидронафталинового фрагмента, сопряженного с $\text{C}=\text{C}$ связью, определило преимущественное направление реакции в сторону образования солей бензогидрохромилия **3a,b** с выходами 69% и 78% соответственно.

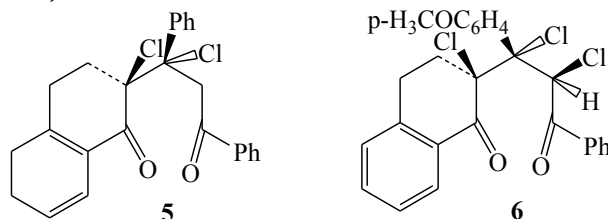
Наряду с последними, в результате внутримолекулярной гетероциклизации промежуточно образующихся бромпентендионов, выделены (4,5-дигидро-3-фенилнафто[1,2-b]фуран-2-ил)(фенил)метанон **4a** (M^{+*} 350) и (4,5-дигидро-3-(4-метоксифенил)нафто[1,2-b]фуран-2-ил)(фенил)метанон **4b** с выходами 30% и 14%. Нуклеофильное замещение подвижного атома брома протекает по известному механизму [1].

Хлорирование диоксосоединений осуществлялось в тетрахлорметане под действием хлора при 20°C . Из дикетона **2a** получен 2-хлор-2-(1-хлор-3-оксо-1,3-дифенилпропил)-3,4-дигидронафтален-1(2H)-он **5** с выходом 60%; пропилиденонтетрагидронафталенон **2b** в аналогичных условия преобразуется в 2-хлор-2-(1,2-дихлор-1,4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-3,4-дигидронафтален-1(2H)-он **6** с выходом 89%.

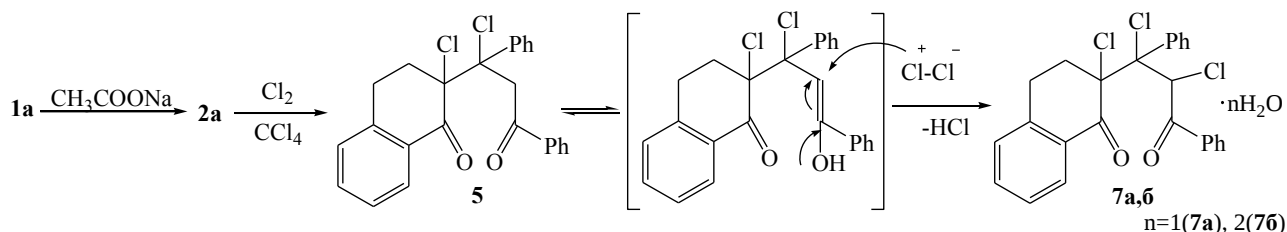


В ИК спектрах хлорзамещенных пропанонилтетрагидронафталенонов **5,6** отсутствуют полосы поглощения в области кратных связей. В отличие от 3,4-дигидро-2-(1,3-дифенил-3-оксопропил)нафтален-1(2H)-она в спектре которого $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ увеличивается и проявляется при 1674 см^{-1} , в спектре продукта **5** частот поглощения $\nu_{\text{C}=\text{O}}$, проявляющиеся в виде одной полосы при 1685 см^{-1} . Это говорит о введении хлора в α -положение к $\text{C}=\text{O}$ группе и сохранении сопряжения карбонильных групп с ароматическими заместителями [4]. Вероятно, происходит транс-присоединение хлора по кратной связи субстрата, при этом объемный заместитель (хлор) располагается экваториально по отношению к алициклическому фрагменту. Аналогичная картина

наблюдается в спектре соединения **6**. Кроме того, хлор при C² алифатического заместителя и кислород карбонильной группы находятся в заторможенной конформации, так как C=O группа сопряжена с фенилом (в дикетоне **26** сопряжение отсутствует $\nu_{C=O}$ 1725 см⁻¹).



Показано, что при взаимодействии фторбората 2,4-дифенил-7,8-бензо-5,6-дигидрохромениля **1a** с хлором в условиях основного катализа (ацетат натрия), продуктами реакции являются изомерные 2-хлор-2-(1,2-дихлор-3-оксо-1,3-дифенилпропил)-3,4-дигидронафтален-1(2H)-оны **7a,b** с выходами 17% и 19% соответственно.



На первой стадии происходит щелочной гидролиз соли **1a** под действием ацетата натрия с образованием непредельного дикетона **2a**. На второй - электрофильная атака двойной связи с образованием дихлорзамещенного интермедиата **5**, енольная форма которого подвергается электрофильной атаке молекулой хлора с образованием конечных продуктов. В ИК спектрах этих соединений, также как и в трихлорзамещенном аналоге **6b** проявляется $\nu_{C=O}$ при 1686 см⁻¹. Полученные **7a,b** имеют различные R_f (0,57 и 0,43) и T_{пл} (65-66°C и 72-73°C), массы молекулярных ионов (M⁺-HCl 421 (**7a**), M⁺ 455 (**7b**)). Близость R_f и T_{пл} позволяет отнести их к пространственным изомерам.

Хлорзамещенные продукты **6**, **7(a,b)** очень гигроскопичны и способны при хранении образовывать кристаллогидраты.

Строение полученных соединений доказано с применением методов элементного анализа, ИК, ЯМР¹H спектроскопии и масс-спектрометрии.

Литература

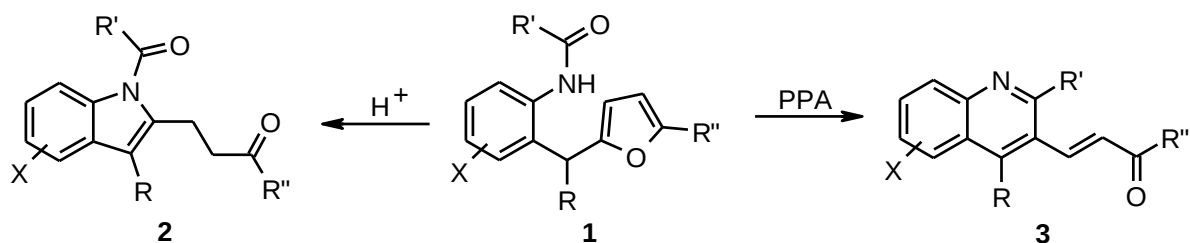
1. Н.В. Пчелинцева, Е.В. Степанова, Е.А. Николаева, В.Г. Харченко. // ЖОрХ. 1997. Т. 33. Вып. 2. С. 295.
2. Д.А. Цимбаленко, О.В. Федотова, В.Г. Харченко. // ЖОрХ. 1999. Т. 35. Вып. 11. С. 1705.
3. А.М. Буров, Я.Г. Колеватова, М.А. Меньшова, Н.В. Пчелинцева, О.В. Федотова // ЖОрХ. 2008. Рег. № 46. 2008.
4. Л. Беллами. Новые данные по ИК спектрам сложных молекул. М.: Мир. 1979. С.152.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 06-03-32667a)

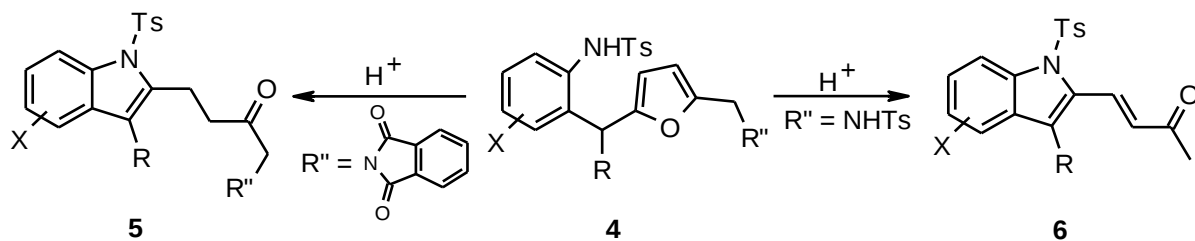
ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ И ПСЕВДООКИСЛИТЕЛЬНЫЕ РЕЦИКЛИЗАЦИИ БЕНЗИЛФУРАНОВ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Известно, что реакционная способность фурановых соединений существенным образом зависит как от структуры фуранового субстрата, так и от условий реакции. В этой работе мы показали, что для одного и того же фуранового соединения изменение условий коренным образом меняет направленность реакции. С другой стороны незначительные изменения в структуре исходного соединения и проведение реакции в одних и тех же условиях так же приводит к различным результатам.

Ранее мы сообщали, что анилиды **1** в протолитических условиях превращаются в индолы **2** [1]. Теперь мы нашли, что обработка соединений **1** в условиях реакции Бишлера-Наперальского приводит к образованию хинолинов **3**, а реакция протекает по окислительному механизму.



Рециклизация бензилфуранов **4** (R'' = фталимид) в присутствии кислоты протекает по механизму протолитического раскрытия фуранового цикла и приводит к индолам **5**, тогда как рециклизация соединений **4** (R' = NHTs) протекает с отщеплением тозиламида по псевдоокислительному механизму с получением α,β -ненасыщенных кетонов **6**.



Литература

1. Butin A. V., Smirnov S. K., Stroganova T. A., Bender W., Krapivin G. D. // *Tetrahedron* 2007. Vol. 63. P. 474-491.
2. Butin A. V., Smirnov S. K. // *Tetrahedron Lett.* 2005. Vol. 46. P. 8443-8445.

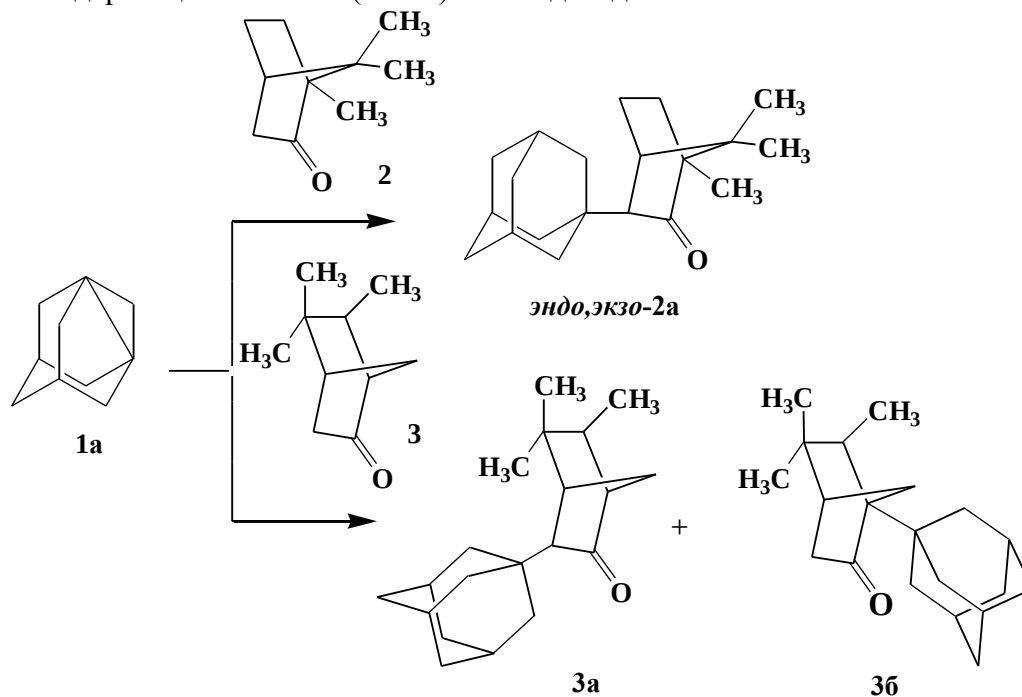
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №07-03-00352) и фирмы Bayer HealthCare AG (Germany).

СИНТЕЗ НОВЫХ АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ 1,3- ДЕГИДРОАДАМАНТАНА

Кетоны ряда адамантана активно используются как синтоны различных адамантилсодержащих гетероциклов и аминов, широко исследуемых в качестве потенциальных лекарственных препаратов.

Ранее нами установлено, что эффективным одностадийным способом получения адамантилсодержащих карбонильных соединений с высокой селективностью и выходом является применение в качестве алкилирующего агента тетрацикло[3.3.1.1^{3,7}.0^{1,3}]декана (1,3-дегидроадамантана, **1a**) и его производных. Исследованы реакции с алифатическими альдегидами, кетонами, кетоэфирами, β-дикетонами и бромкамфорой [1-7].

Нами впервые осуществлено взаимодействие 1,3-дегидроадамантана (**1a**) с бициклическими кетонами: 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-оном (**2**) (D,L-камфорой) и 5,5,6-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-оном (**3**) (изокамфаном). Адамантирование при температуре 90-100 °С, в течении 5 часов и эквимольных соотношениях реагентов приводило к соответствующим труднодоступным α-адамантилсодержащим кетонам (**2a-3a**) с выходом до 80%:

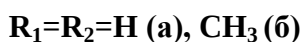
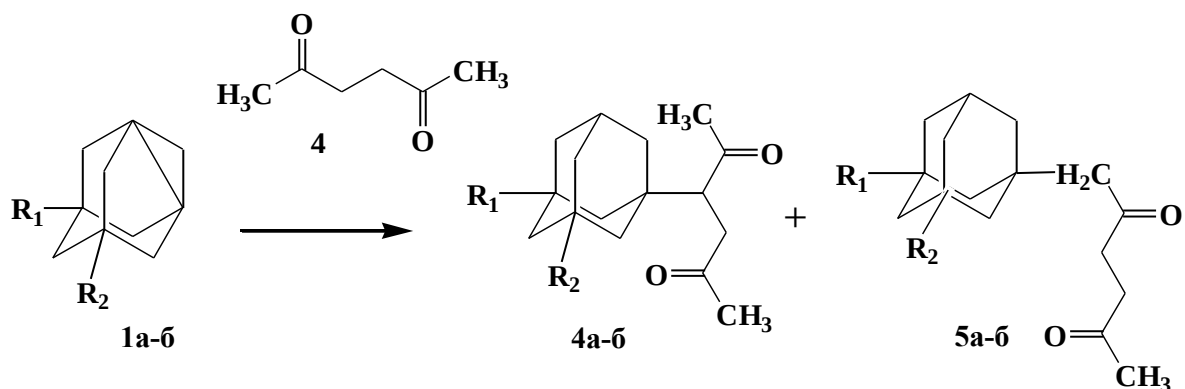


Наряду с целевыми продуктами (**2a-3a**), образуются диадамантан и димеры исходных кетонов (**2,3**), что, по-видимому, указывает на радикальный механизм данного взаимодействия.

В случае адамантирования D,L-камфоры (**2**) образуются два стереоизомера в эквимольном соотношении. В тоже время, при адамантировании изокамфанона (**3**), наряду с целевым продуктом (**3a**), образуется продукт присоединения по третичному углеродному атому (**3b**) с выходом до 5%.

В продолжении исследований реакций напряженных пропелланов с монокарбонильными соединениями нами впервые осуществлено взаимодействие 1,3-дегидроадамантана (**1a**) и 5,7-диметил-1,3-дегидроадамантана (**1б**) с 2,5-гександионом (**4**). Адамантирование при температуре 60-100 °С, мольном соотношении **1a-б**: **2,5-**

гександион равном 1:2-3, продолжительности реакции 4-6 часов, приводило к соответствующим α -адамантилсодержащим γ -дикетонам (**4a-b**) с выходом 75-90%.

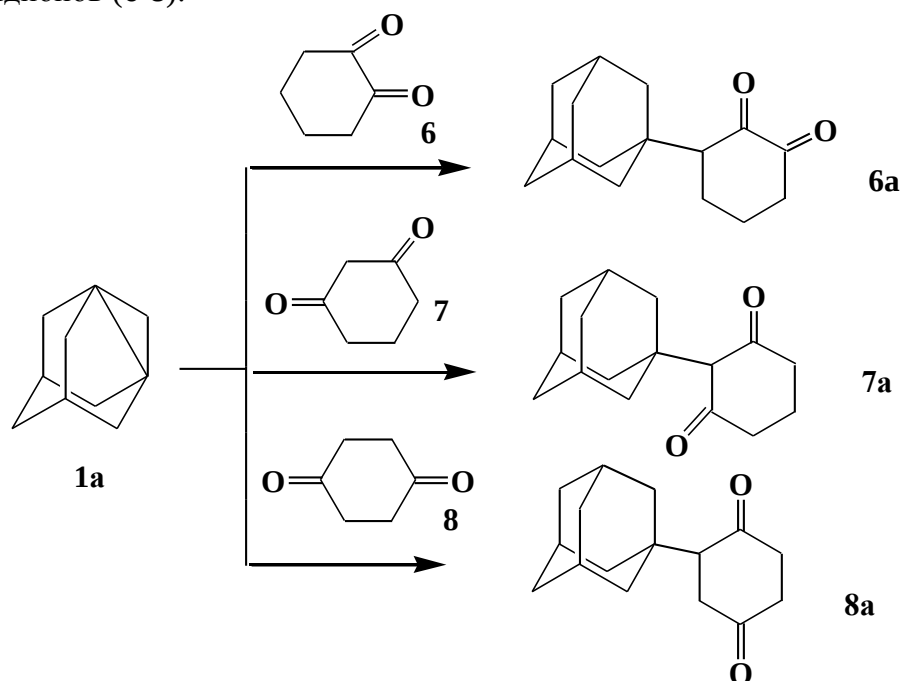


Единственным направлением реакции является С-адамантилирование по α -углеродному атому исходного 2,5-гександиона. Продукты О-адамантилирования отсутствуют полностью, что связано низкой степенью енолизации исходных γ -дикетонов.

Как показали проведенные исследования, реакция оказалась чувствительной к температуре. Снижение температуры до 35-40 $^{\circ}\text{C}$ не приводило к получению заметных количеств целевых продуктов (**4a-b**), что по нашему мнению связано с меньшей CH -кислотностью исходных γ -дикетонов по сравнению с β -дикетонами [7]. Повышение температуры (100 $^{\circ}\text{C}$ и выше) ведет к снижению выхода целевых продуктов (**4a-b**), что, по-видимому, связано с протеканием побочной реакции диадамантилирования.

По данным хромато-масс-спектрологии, при температурах выше 70-80 $^{\circ}\text{C}$, наряду с продуктами С-адамантилирования по метиленовой группе (**4a-b**), образуется незначительное количество (5-10%) продукта С-адамантилирования по метильной группе (**5a-b**). Таким образом, 2,5-гександион по своей активности в реакциях с напряженными пропелланами близок к монокарбонильным соединениям [7].

Нами впервые осуществлено взаимодействие 1,3-дегидроадамнтана (**1a**) с рядом циклогександионов (**6-8**):



Адамантирование циклогександионов (**6-8**) при температурах 35-80 °С, мольном соотношении 1,3-дегидроадамантан: дикетон равном 1:1, продолжительности реакции 2-6 часов, приводило к соответствующим α -адамантилсодержащим дикетонам (**6a-8a**) с выходом 50-90%.

Адамантирование 1,2-циклогександиона (**6**) при температуре 60 °С приводило к образованию целевого продукта с выходом не более 50%.

В случае адамантирования 1,3-циклогександиона (**7**), уже при 35-40 °С и продолжительности реакции 2 часа, выход целевого продукта **7a** составил более 80%, что очевидно связано с высокой СН-кислотностью исходного β -дикетона по сравнению с дикетонами (**6**, **8**). 1,3-Циклогександион (**7**) является чистым енолом, в связи с этим следовало ожидать образования больших количеств продукта О-адамантирования, однако данного продукта по данным хромато-масс-спектрометрии в реакционной смеси обнаружено не было, что, по-видимому, подтверждает протекание данного взаимодействия как С-адамантирования с высокой региоселективностью.

Как показали проведенные исследования, реакции адамантирования 1,4-циклогександиона (**8**) оказалась чувствительной к температуре. Снижение температуры до 35-40 °С не приводило к получению заметного количества продукта **8a**. Увеличение температуры до 70-80 °С приводит к получению адамантилсодержащего γ -дикетона (**8a**) с выходом до 90%.

Структура полученных продуктов (**2a-8a**) подтверждены методами ИК-, ЯМР ¹H - и масс-спектрометрии, а состав – хромато-масс-спектрометрией.

Таким образом, реакцией 1,3-дегидроадамантанов (**1a**) с камфорой (**2**) и изокамфаном (**3**), гександионами (**4,6-8**) получен ряд новых труднодоступных α -адамантилсодержащих кетонов с хорошим выходом и в относительно мягких условиях.

Литература

1. Но Б.И., Бутов Г.М., Мохов В.М., Паршин Г.Ю. //ЖОрХ. 2002, Т.38. Вып. 2. С.316-317.
2. Но Б.И., Бутов Г.М., Мохов В.М., Паршин Г.Ю. //ЖОрХ. 2002, Т.38. Вып. 9. С.1428.
3. Но Б.И., Бутов Г.М., Мохов В.М., Паршин Г.Ю. //ЖОрХ. 2003, Т.39. Вып. 11. С.1737-1738.
4. Бутов Г.М., Мохов В.М., Паршин Г.Ю., Но Б.И. Синтез α -адамантилсодержащих карбонильных соединений// Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: Тез. докл.: Международн. науч. технич. конф./СГУ, Саратов. 2004. С.69-71.
5. Бутов Г.М., Мохов В.М., Паршин Г.Ю., Кунаев Р.У. // Известия ВолгГТУ: Сб. Науч. тр./ ВолгГТУ. Волгоград. 2007. С 25-27.
6. Но Б.И., Бутов Г.М., Мохов В.М., Паршин Г.Ю. //ЖОрХ. 2007, Т.43. Вып. 8. С.1256-1257.
7. Бутов Г.М., Паршин Г.Ю., Мохов В.М., Кунаев Р.У. Синтез адамант-1-илсодержащих карбонильных соединений на основе 1,3-дегидроадамантана//Успехи химии адамантана. Сб. обзорных статей. М.:Химия, 2007. С. 114-138

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по образованию РФ по программам: «Развитие научного потенциала высшей школы» 2005 г. (подпрограмма 3, раздел 3, код проекта 4507), «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники» на 2002-2006 годы, шифр 2006-РИ-19.0/001/557 «Проведение научных исследований молодыми учеными» (IV очередь), госконтракт на выполнение НИР№.02.442.11.7533

Волжский политехнический институт (филиал) ВолгГТУ, Волжский, butov@volpi.ru

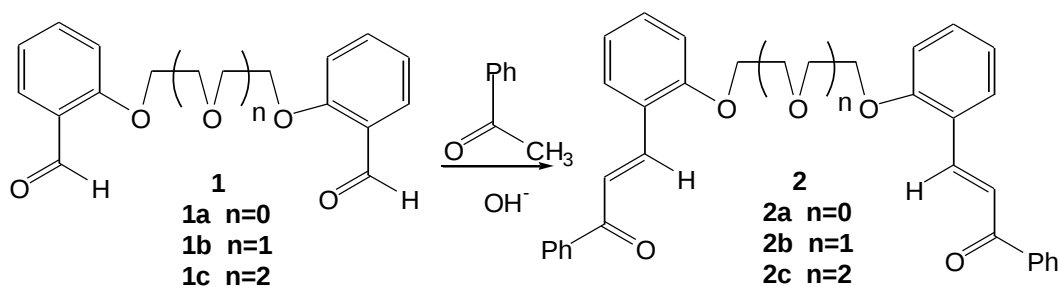
Волгоградский государственный технический университет, Волгоград

М.С. Валова, О.В. Федорова, И.Г. Овчинникова, И.Н. Ганебных, О.В. Корякова, Г.Л. Русинов

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ХАЛКОНО-ПОДАНДОВ

С целью синтеза новых замещенных пири(ми)динов (аналогов нифедипина - блокатора кальциевых каналов) получена серия халконо-подандов **2** (схема 1), которые являются удобными субстратами для получения соединений, сочетающих транспортный и функциональный фрагменты.

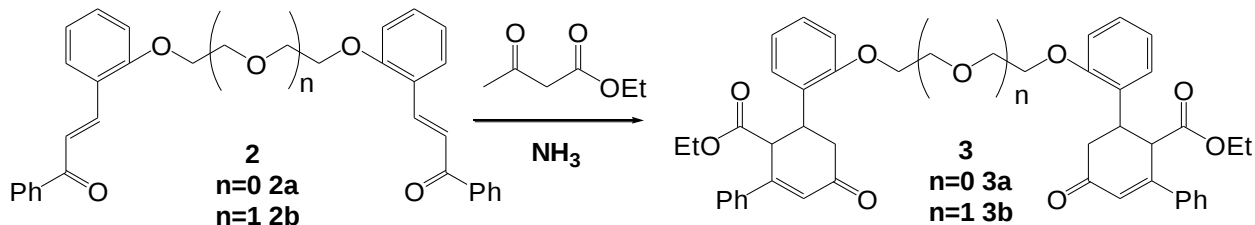
Схема 1



В частности, наличие двух электрофильных центров в α,β -непредельных кетонах открывает широкие синтетические возможности для получения различных гетероциклических систем на их основе.

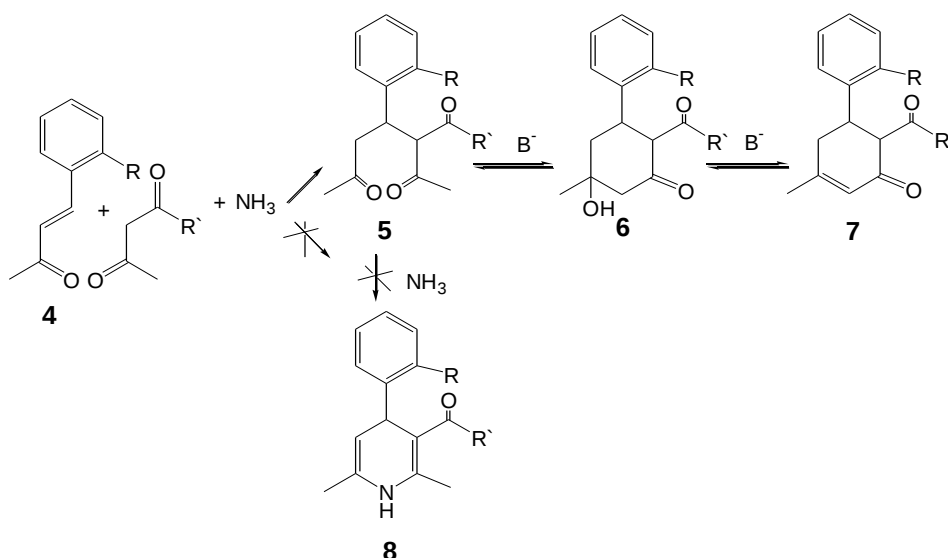
Взаимодействие халконо-подандов **2** с ацетоуксусным эфиром и аммиаком приводит к подандам с фрагментом циклогексенона **3**, а не пиридина.

Схема 2



Исследование этого процесса на модельных соединениях показало, что при взаимодействии халкона **4** с ацетоуксусным эфиром и аммиаком образуются три соединения (**5**, **6**, **7**) (в зависимости от условий реакции), а пиридина **8** также не обнаружено.

Аддукт **5** характеризуется наличием трех полос поглощения в ИК спектрах, относящихся к валентным колебаниям карбонильных групп в области 1730, 1710 и 1685 cm^{-1} . Спектр аддукта **6** характеризуется полосой 3392 cm^{-1} , что свидетельствует о присутствии изолированной гидроксигруппы, и полосами поглощения карбонильных групп в области 1750 и 1706 cm^{-1} ; в спектре продукта **7** имеется только две соответствующие полосы колебаний карбонильных групп, последняя из которых смещена на 25 cm^{-1} в сторону низких частот.



Вышеописанные наблюдения позволили сделать заключение об отсутствии устойчивых интермедиатов типа **5** и **6** в продуктах взаимодействия халконо-подандов с ацетоуксусным эфиром. Данные ИК-спектроскопии подандов **3** соответствуют спектральным характеристикам соединения **7**, за исключением полос поглощения, характеризующих С-О-С связи оксиэтиленового фрагмента.

Взаимодействие халконо-подандов **2** с гуанидином приводит к смеси продуктов взаимодействия гуанидина с одной или двумя халконовыми группами. При этом обнаружены различные ароматические (**9**, **10**, **11**), дигидро-формы (**12**), а также продукты ретроальдольного распада халконового фрагмента (**13**). Кроме того, свободная NH₂-группа соединений **9-13** способна образовывать соли с HCl.

Образование монозамещенного продукта **11**, возможно, проходит через внутримолекулярную окислительно-восстановительную реакцию соединения **10**. Для соединения с более длинным оксиэтиленовым спейсером **2b** становится возможной реакция внутримолекулярной циклизации, приводящая к необычному краун-эфиру **12** несимметричного строения.



Рис. Структура соединения **17** по данным РСА

Аналогичные превращения отмечены при взаимодействии халконо-подандов с аминотриазолом (схема 5). Большинство продуктов (схемы 4, 5) охарактеризованы данными ИК и ЯМР спектроскопии, структура соединения **17** подтверждена данными РСА (рис). Согласно данным жидкостной хроматомасс-спектрометрии в реакционных массах, наряду с исходными халконо-подандами **2**, обнаружены монозамещенные соединения **10**, **15**, а также продукты их превращения **11**, **12**, **16**, **17**; присутствуют поданды содержащие пиримидиновый фрагмент наряду с альдегидной группой **13**, **18** и дизамещенные продукты **9** и **14**.

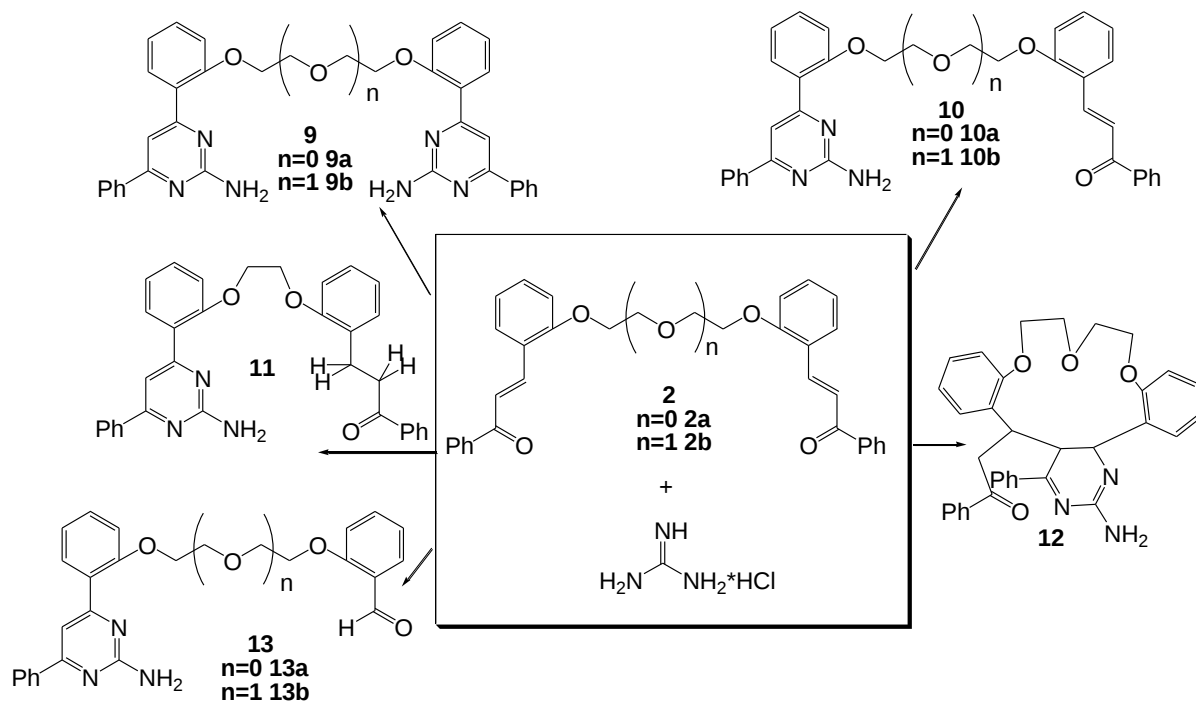
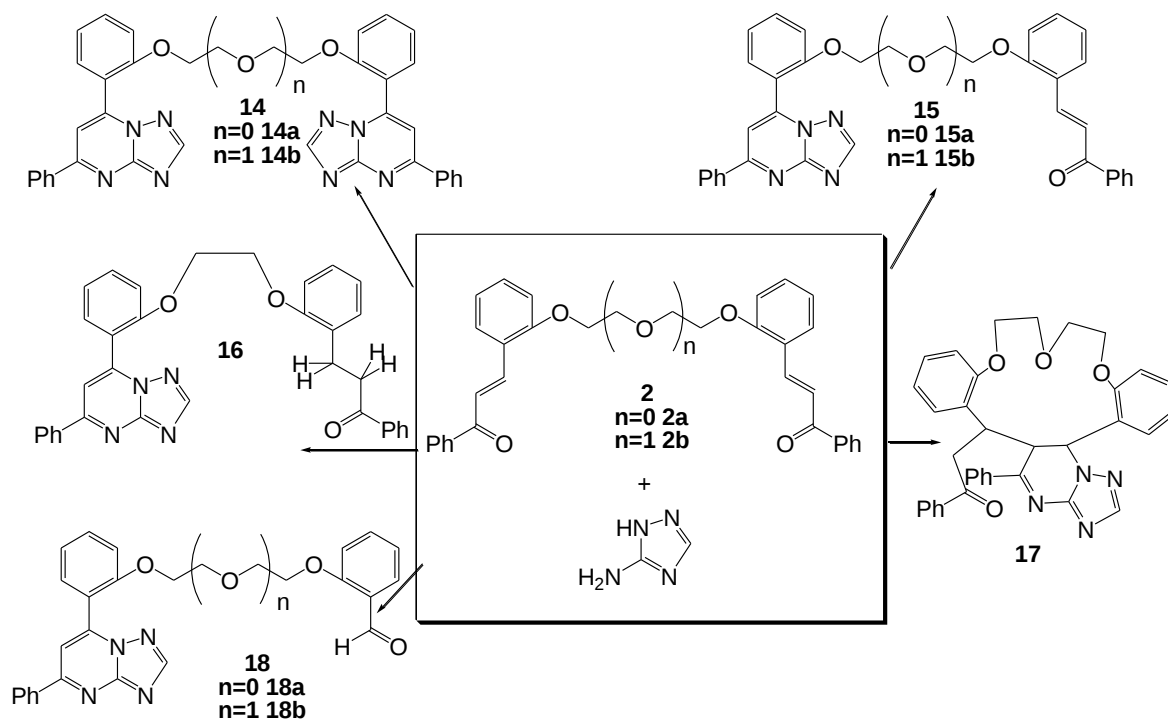


Схема 5



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (гранты № 06-03-33172, 07-03-96111, 07-03-96113), Президента РФ (Программа поддержки ведущих научных школ, грант НШ 3758.2008.3); а также Президиума РАН (проект «Дизайн новых супрамолекулярных структур содержащих гетероциклические фрагменты»).

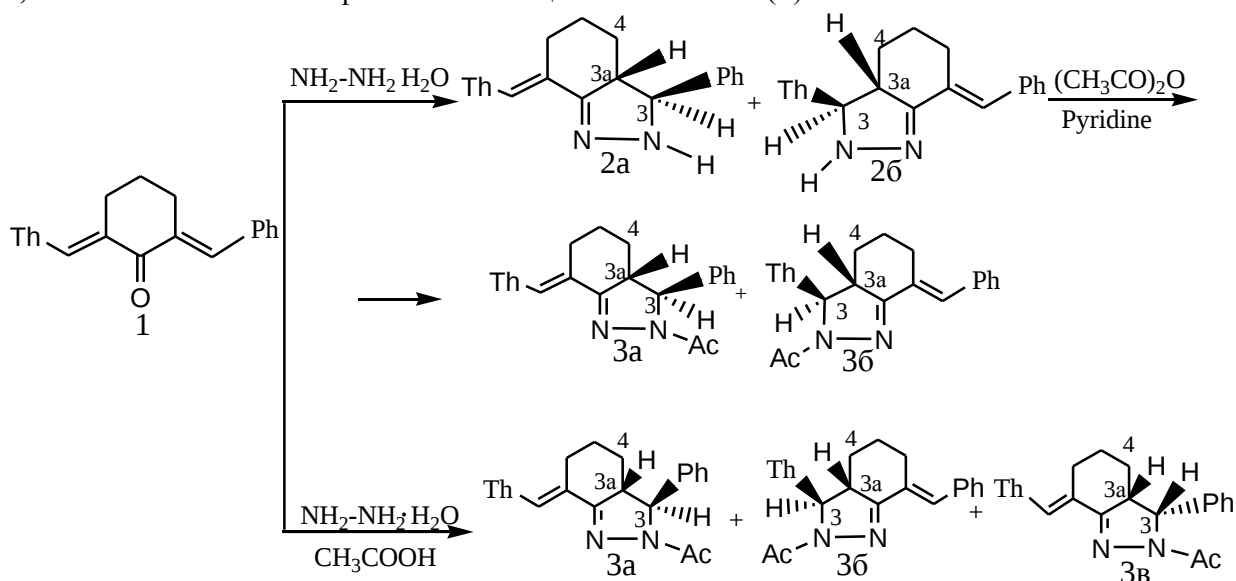
СИНТЕЗ РЕГИО- И СТЕРЕОИЗОМЕРНЫХ ТИЕНИЛСОДЕРЖАЩИХ ГЕКСАГИДРОИНДАЗОЛОВ

Неослабевающее внимание к химии гексагидроиндазолов обусловлено их использованием как модельных соединений в стереохимических исследованиях и возможностью практического применения в качестве биоактивных веществ, соединений, обладающих люминисцентными свойствами[1,2].

Ранее нами было установлено, что взаимодействие с гидразином кросс – сопряженных диеноновых производных циклогексана несимметричного строения, содержащих фурил(5-нитрофурил)метиленовые и арилметиленовые фрагменты, протекает с образованием гексагидроиндазолов транс – конфигурации. Трехкомпонентная реакция (диенон, гидразин, уксусная кислота) оказалась приемлемой лишь для нитрофурилсодержащих диенонов, устойчивых к действию кислот, и привела к образованию смеси транс- и цис- изомеров.

В указанных вариантах синтеза реакция протекает регионаправленно с образованием продуктов азациклизации только с участием арилметиленового фрагмента. Среди синтезированных веществ были выделены нитрофурилсодержащие гексагидроиндазолы, обладающие антистафилакокковой активностью[1].

В настоящей работе, являющейся продолжением ранее начатых исследований, представлены новые данные по изучению реакций с гидразином несимметричных кросс – сопряженных гетарилзамещенных диеноновых производных циклогексана на примере Е,Е-2-тиенилметилден-6-фенилметилденциклогексанона (1).



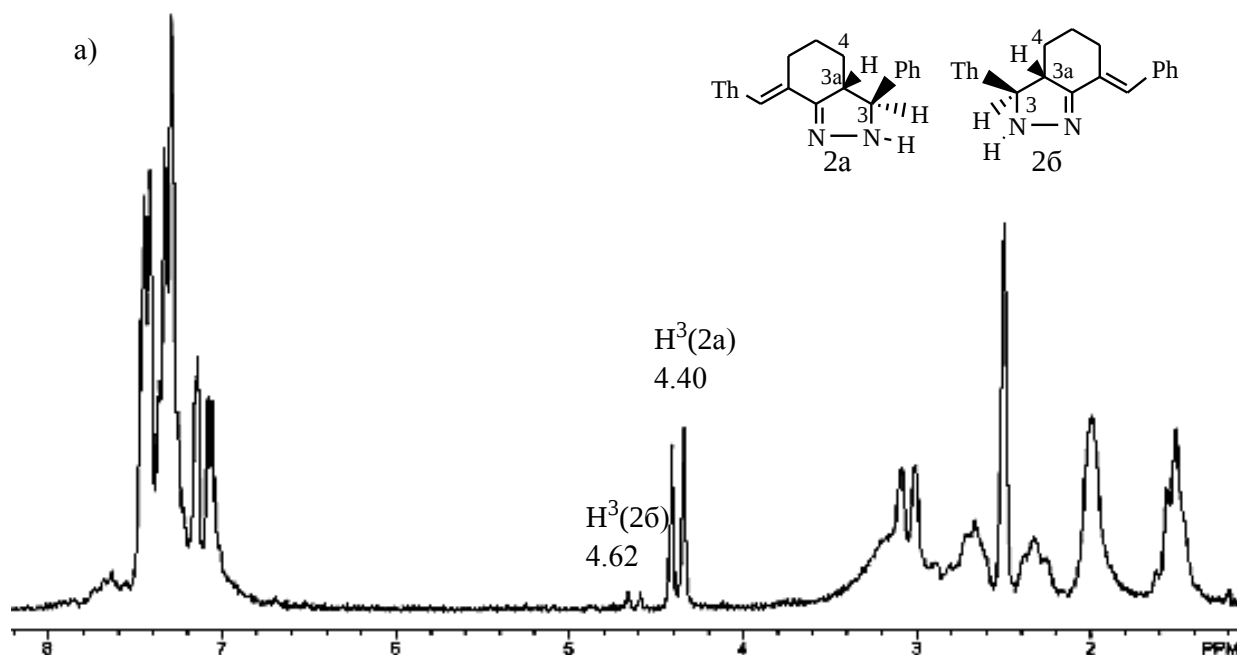
Особенностью реакции последнего с гидразингидратом, проведенной по ранее разработанной методике (кипячение реагентов в растворе изопропилового спирта, при соотношении субстрат : реагент 1:5) является образование региоизомерных гексагидроиндазолов 2а, 2б. Такое направление реакции обусловлено присутствием в исходном халконе близких по ароматичности тиюфенового и бензольного колец. Согласно ЯМР ^1H характеристикам (рис. а), полученные соединения 2а, 2б имеют транс конфигурацию протонов H^3 , H^{3a} гетероцикла [3,4]. При ацилировании смеси изомерных NH-гексагидроиндазолов 2а, 2б уксусным ангидридом в среде пиридина нами получены ранее неизвестные N-ацетилгексагидроиндазолы 3а, 3б с сохранением транс конфигурации исходных NH-систем 2а, 2б. В спектре ЯМР ^1H N-ацетилгексагидроиндазолов 3а, 3б (рис. б) наблюдаются сигналы протонов H^3 (4.90 м.д.),

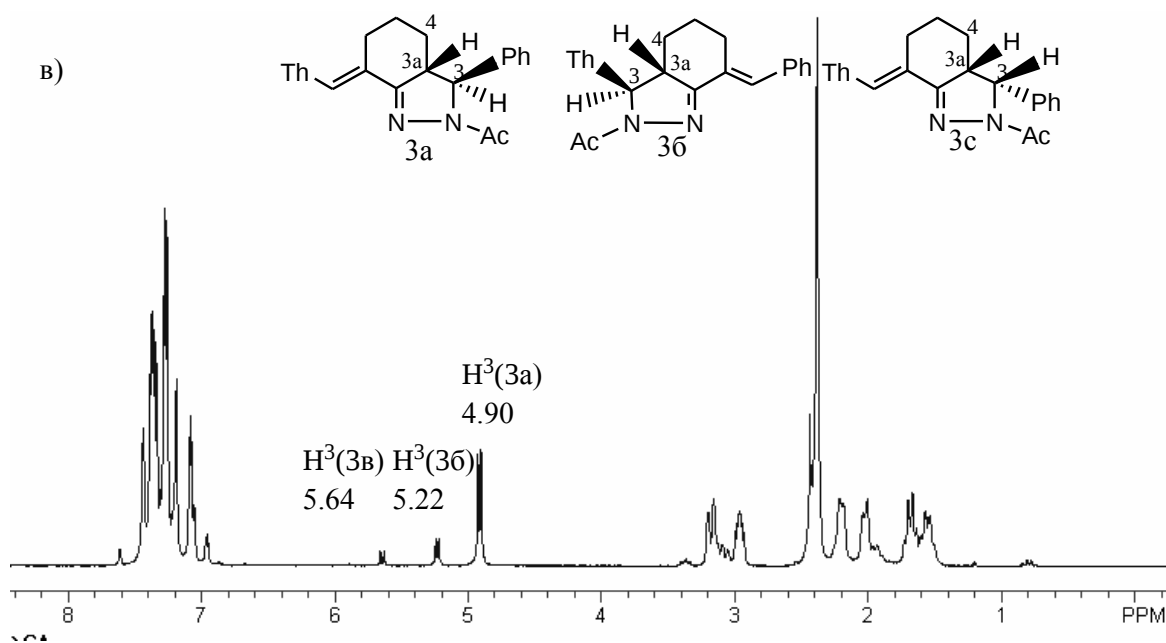
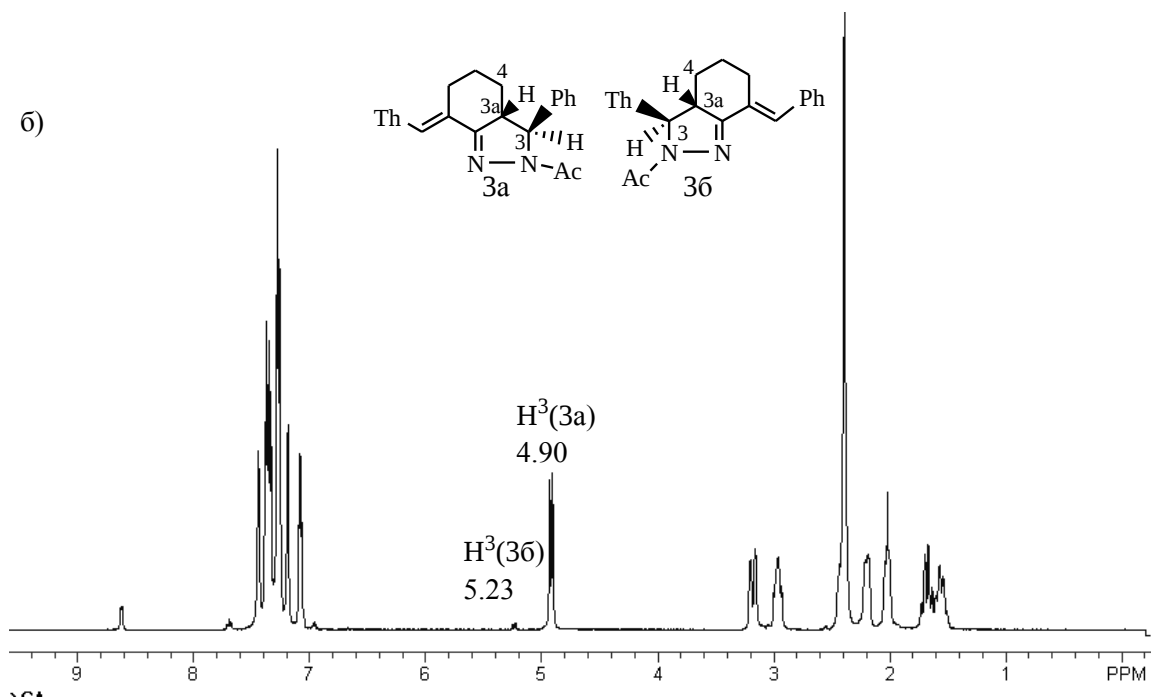
H^{3a} (3.12 м.д.), КССВ $J^{3,3a}=9.8$ Гц, H^4 (1.47 м.д.) (соед. 3а), дублет меньшей интенсивности H^3 (5.23 м.д.), H^{3a} (3.20 м.д.), с КССВ $J^{3,3a}=10.5$ Гц, H^4 (1.21 м.д.) (3б), что полностью совпадает с аналогичными сигналами в спектрах транс-НН-гексагидроиндазолов[5]. Соотношение региоизомеров в соответствии с интегральными интенсивностями составляет 3а : 3б = 14 : 1, что свидетельствует о предпочтительности циклизации с участием фенилметиленового фрагмента.

Из литературы известно, что строение гексагидроиндазолов – аддуктов симметричных кросс – сопряженных диенонов с нуклеофильными реагентами – часто зависит от условий конденсации: в основной среде образуются транс- изомеры, в кислой – цис- или смеси цис- и транс- изомеров. С целью получения цис- гексагидроиндазолов мы осуществили в кислой среде трехкомпонентную реакцию диенон : гидразингидрат : уксусная кислота (соотношение реагентов 1 : 5 : 100). При этом на основании данных элементного анализа, ИК- и ЯМР 1H – спектроскопии было установлено, что нами получена смесь изомерных гексагидроиндазолов транс- 3а, транс- 3б и цис- 3в. Отнесение полученных гексагидроиндазолов к цис- и транс- формам сделано на основании различия химических сдвигов протонов H^3 , H^{3a} , H^4 в спектрах ЯМР 1H , определяющихся диамагнитной анизотропией заместителя при атоме C_3 .

ЯМР 1H – спектр смеси изомеров (рис. в) содержит сигналы протонов H^3 (4.90.д.), H^{3a} (3.12 м.д.), КССВ $J^{3,3a}=9.8$ Гц, H^4 1.47 м.д., соответствующие полученному нами транс – изомеру (3а). Кроме того в спектре наблюдается дублет с H^3 (5.22 м.д.), H^{3a} (3.16 м.д.), КССВ $J^{3,3a}=10.5$ Гц, H^4 (1.21 м.д.), отнесенный нами к транс-2-ацетил-3-тиенил-7-фенилметил-3,3а,4,5,6,7-гексогидроиндазолу (3б). Литературные данные свидетельствуют о том, что сигнал протона H^3 цис- изомера смещен в слабopольную область[6], поэтому дублет при 5.64 м.д с КССВ $J^{3,3a}=9$ Гц, отнесен нами к цис- изомеру 3в.

В кислой среде вероятно протонируется этиленовая связь фенилметиленового промежуточно возникающего фрагмента гидразона с образованием плоского карбкатиона, для которого атака протона вероятна с обеих сторон, что и приводит к возникновению цис-, транс- изомерных гексагидроиндазолов с их последующим ацилированием.





Спектры ЯМР 1H изомерных гексагидроиндазолов:

а) смеси *транс*-3-фенил-7-тиенилметил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазола (2а) и *транс*-3-тиенил-7-фенилметил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазола (2б) (Bruker AM - 200A);

б) смеси *транс*-2-ацетил-3-фенил-7-тиенилметилгексагидроиндазола (3а) и *транс*-2-ацетил-3-тиенил-7-фенилметилгексагидроиндазола (3б) (Bruker MSL- 400A);

в) спектр смеси *цис* (3в), *транс*-2-ацетил-3-фенил-7-тиенилметилгексагидроиндазола (3а) и *транс*-2-ацетил-3-тиенил-7-фенилметилгексагидроиндазола (3б) (Bruker MSL- 400A).

Таким образом, при ацилировании *транс*-NH – гексагидроиндазолов получены только *транс* – изомеры, а трехкомпонентный синтез является новым примером возможности получения, наряду с *транс*- изомером, *цис*- форм.

Литература

1. Гранберг И.Г., Кост А.Н. //Успехи химии. 1959, 28, 8, 921.
2. Лаврушин В.Ф., Тищенко В.Г. //ЖОХ. 1962, 7, 2262.

3. Бугаев А.А., Голиков А.Г., Фомина Ю.А., Егоров С.В., Кривенько А.П. //Изв. ВУЗов. Сер.хим. и хим. технология. 2005, 48, 4, 84.
4. Голиков А.Г., Бугаев А.А., Кривенько А.П., Солодовников С.Ф. //Изв. ВУЗов. Сер. хим. и хим. технология. 2005, 48, 9, 44.
5. Фомина Ю.А., Егоров С.В., Кривенько А.П. //Сб.тр. конф. «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности» С.-Пб. 2006, 362.
6. Vijayabaskar V., Perumal S., Selveray S., Hewlins M.J.E. // Magn. Res. Chem.1999, 37, 65.

Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского, Саратов, vie21@mail.ru

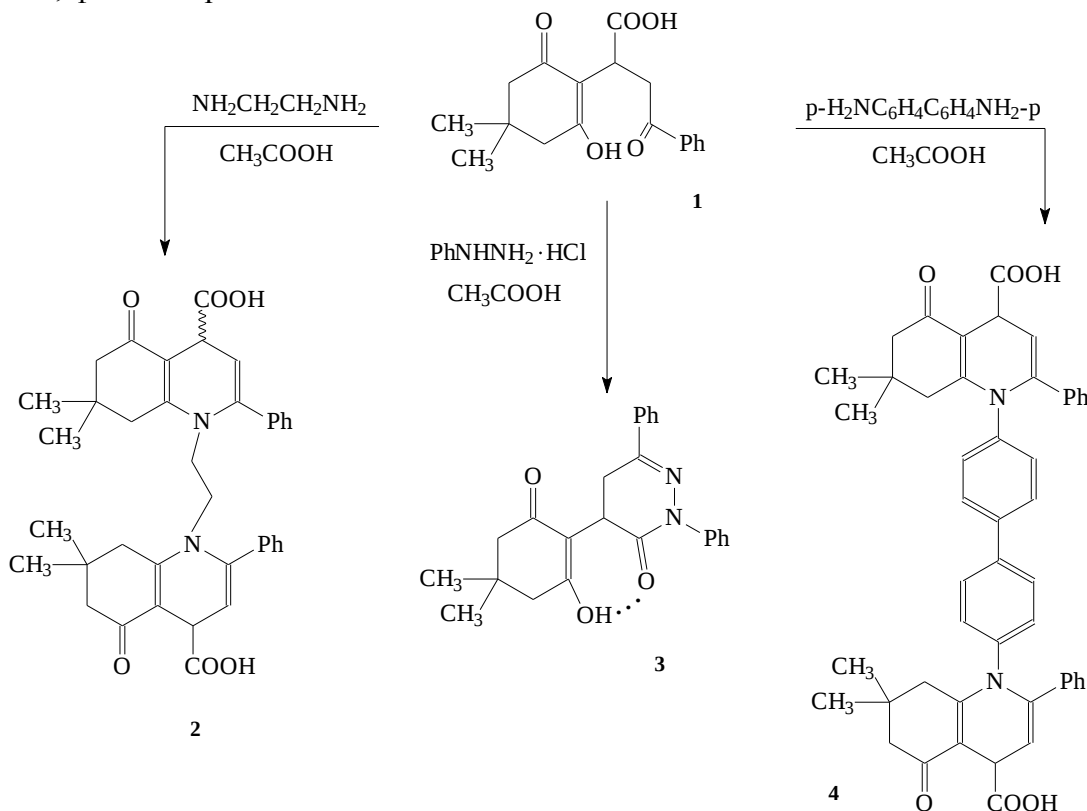
Н.А. Ватолина, А.Н. Андин

АДДУКТ ДИМЕДОНА И В-БЕНЗОИЛАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В РЕАКЦИЯХ С АЗОТИСТЫМИ БИНУКЛЕОФИЛАМИ

Поликарбонильные соединения, сочетающие в себе 1,3-, 1,4- и 1,5-дикарбонильные фрагменты, являются удобными модельными заготовками для проведения разного рода гетероциклизаций. Данные реакции открывают широкие возможности для молекулярного дизайна, поскольку при этом могут образовываться соединения различных гетероциклических рядов – пирролы, хинолины, пирролохинолины.

Ранее нами было показано, что аддукт димедона и 1,2-дibenзоилэтилена в реакциях с аммиаком и первичными аминами образует производные пиррола [1].

Нами также изучалась гетероциклизация аддукта димедона и β -бензоилакриловой кислоты с азотистыми мононуклеофилами – аммиаком и первичными аминами, а также с простейшим азотистым бинуклеофилом – гидразином [2]. В настоящей работе мы распространили данную реакцию на другие азотистые бинуклеофилы – этилендиамин, бензидин, фенилгидразин.



Реакция соединения **1** с этилендиамином проводилась при кипячении смеси в уксусной кислоте в течение 20 мин при молярном соотношении субстрата и реагента 1:1,5. В результате образуется производное бис-хинолина **2** с низким выходом порядка 5 %. По всей видимости, процесс осложняется протеканием конкурирующих побочных реакций, хотя других продуктов из реакционной смеси выделить не удалось. По данным спектра ЯМР ^1H продукт **2** представляет собой смесь эритро- и трео-изомеров (1:2). Характеристичны сигналы протонов 4-Н (дублеты при 5,3 м.д. для эритро- и 5,0 м.д. для трео-) и 3-Н (дублеты при 8,2 м.д. для эритро- и 8,1 м.д. для трео-). В ИК-спектре наблюдается интенсивная полоса поглощения при 1606 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ карбоксилат-аниона) и широкая полоса в области 2260 см^{-1} , что свидетельствует об отсутствии четкой фиксации атома водорода карбоксильной группы и образовании внутримолекулярной водородной связи. Масс-спектр представлен пиком $[\text{M}+\text{H}]$ 621.

N-Гетероциклизация исходного аддукта с бензидином в уксусной кислоте (время протекания реакции 1 ч, молярное соотношение 2:1) приводит к соединению **4** с выходом 53 %. По данным спектра ЯМР ^1H продукт **4** практически целиком представлен одним из возможных стереоизомеров (предположительно трео-). Характеристичны сигналы протонов 4-Н (дублет при 6,2 м.д.) и 3-Н (дублет при 7,4 м.д.). В ИК-спектре наблюдается интенсивная полоса поглощения при 1617 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ карбоксилат-аниона) и широкая полоса в области 2300 см^{-1} . Масс-спектр представлен пиком $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]$ 787.

Взаимодействие аддукта димедона и β -бензоилакриловой кислоты с солянокислым фенилгидразином в среде уксусной кислоты (кипячение 30 мин) при молярном соотношении субстрата и реагента 1:1 дает пиридазин **3** с выходом 30 %. В спектре ЯМР ^1H наиболее характеристичны три дублета дублетов, соответствующие протону при асимметрическом атоме углерода (4,0 м.д.) и протонам соседней метиленовой группы (3,05 и 3,25 м.д.). В ИК-спектре наблюдается интенсивная полоса поглощения при 1637 см^{-1} (гидразидный $\text{C}=\text{O}$), а также широкая полоса поглощения в области 2650 см^{-1} (енольный гидроксил). В масс-спектре наблюдается пик $[\text{M}+\text{H}]$ 389.

Литература

1. Андин А.Н., Каминский В.А., Дубовицкий С.В. // ХГС. 1999. № 11. С. 1497-1499.
2. Андин А.Н., Каминский В.А., Дубовицкий С.В. // ХГС. 2001. № 9. С. 1211-1213.

Дальневосточный государственный университет, Владивосток, e-mail: andin@chem.dvgu.ru

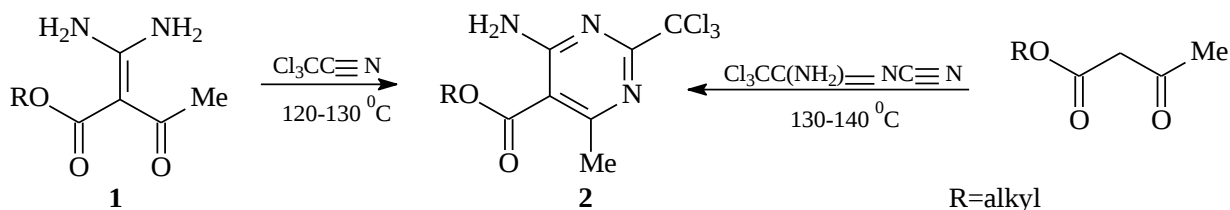
В.А. Воронкова, А.В. Комков, Л.С. Васильев, В.А. Дорохов

СИНТЕЗ 2-ТРИХЛОРМЕТИЛПИРИМИДИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ВИЦИНАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННЫЕ АМИНО- И АЛКОКСИКАРБОНИЛЬНУЮ ГРУППЫ

Известно, что в ряду производных 2-трихлорметилпиримидина найдены вещества, проявляющие фунгицидные свойства [1,2]. Нами представлены простые способы получения 2-трихлорметилпиримидинов, содержащих вицинально расположенные amino- и алкоксикарбонильную группы. Функционально замещенные пиримидины подобного типа легко могут быть модифицированы, а также использованы для построения бициклических систем.

Найдено, что незамещенные по азоту кетенаминали **1** (схема 1), полученные ранее действием цианамиды на эфиры ацетоуксусной кислоты в присутствии каталитических количеств $\text{Ni}(\text{acac})_2$ [3], вступают в конденсацию с трихлорацетонитрилом с образованием 2-трихлорметилпиримидинов **2**. Циклизация проходит при 120-130°C региоселективно с участием ацетильной группы кетенаминаля и дает соединения **2** с выходами 70-90%.

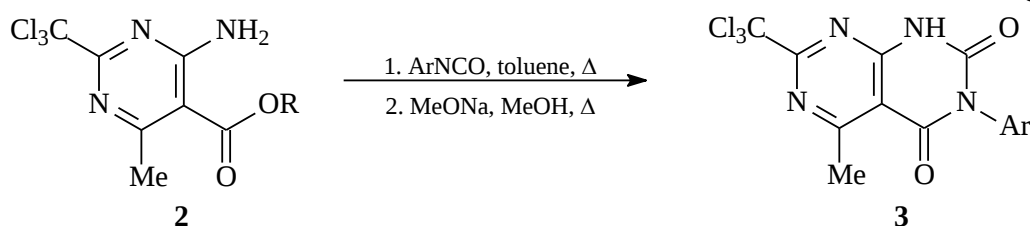
Схема 1



Функционально замещенные пиримидины **2** могут быть получены также альтернативным методом – конденсацией эфиров ацетоуксусной кислоты с N-цианотрихлорацетамидином в присутствии ацетата никеля.

Строение соединений **2** подтверждено спектральными методами (ЯМР ^1H , ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия). К таким пиримидинам легко удастся аннелировать второе азотсодержащее кольцо, что продемонстрировано нами на примере синтеза пиримидо[4,5-d]пиримидиндионов **3** (схема 2).

Схема 2



Строение бициклических соединений **3** подтверждено спектральными методами. В частности, в их масс-спектрах наблюдаются пики ионов $[\text{M}]^+$ и $[\text{M}-\text{Cl}]^+$. В спектрах ЯМР ^1H отсутствуют сигналы протонов алкильной группы R, но наблюдаются сигналы заместителя 5-Me, NH и ароматических протонов.

Литература

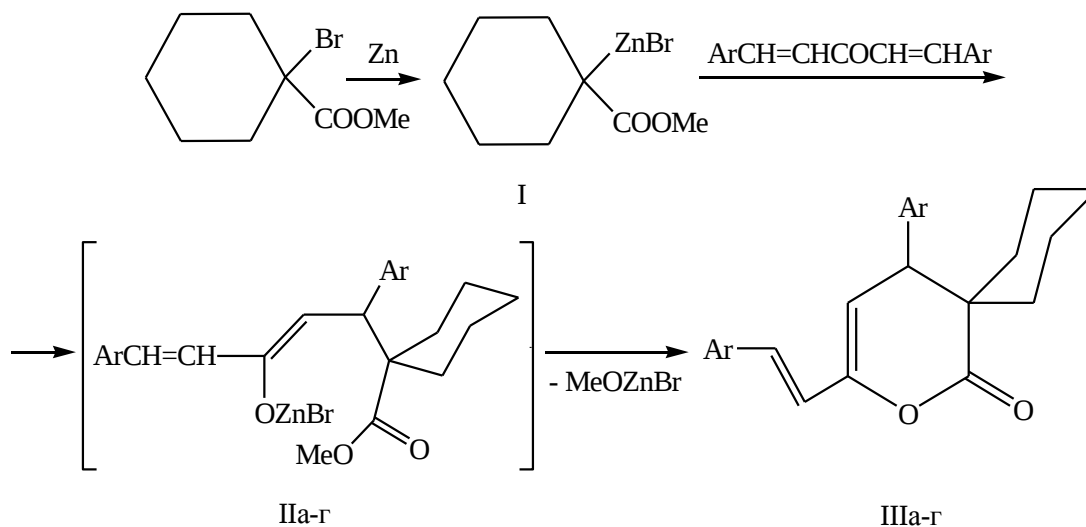
1. Patent US 4343803. *Chem. Abstrs.*, 1982, **V97**, 216214y.
2. Patent US 4352806. *Chem. Abstrs.*, 1983, **V98**, 215603h.
3. В.А.Дорохов, З.К.Демьянец. *Изв.АН. Сер.хим.*, 1993, № 2, 419-421.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российской академии наук (программа фундаментальных исследований Президиума РАН «Развитие методологии органического синтеза и создание соединений с ценными прикладными свойствами»).

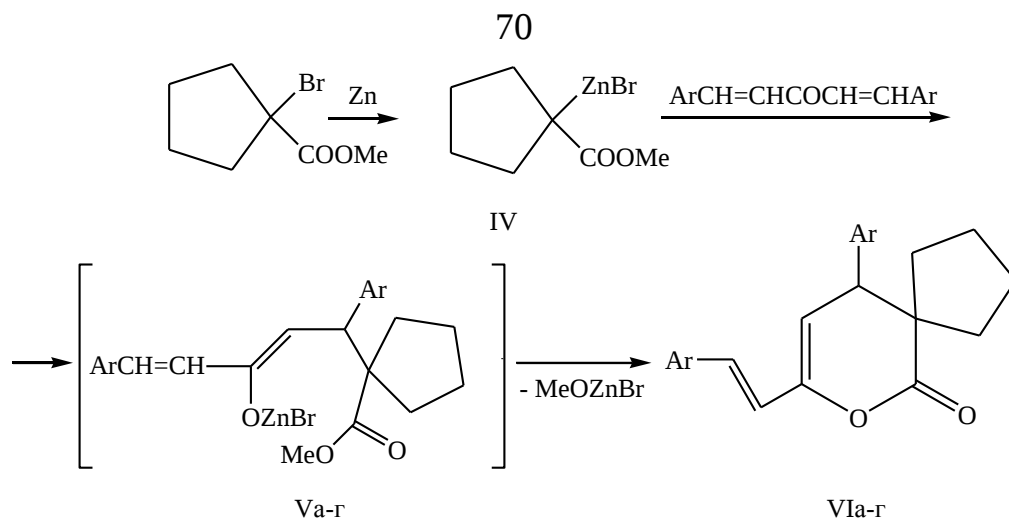
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 1-БРОМЦИКЛОГЕКСАН- И 1-БРОМЦИКЛОПЕНТАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С ЦИНКОМ И 1,5-ДИАРИЛПЕНТА-1,4-ДИЕН-3-ОНАМИ

Реактивы Реформатского при взаимодействии с α,β -непредельными кетонами присоединяются как в положении 1,2 сопряженной системы, так и в положении 1,4, причем продукты 1,4-присоединения часто циклизуются с образованием непредельных лактонов, производных дигидропиран-2-она [1]. Лактонные группировки содержатся в природных соединениях, во многих случаях обладающих физиологическим действием самого различного рода. Поэтому представляет интерес синтез новых соединений с этими группировками. Реакция замещенных халконов с алициклическими реактивами Реформатского приводит к образованию дигидропиран-2-онов со спироуглеродными атомами [2].

Нами было изучено взаимодействие реактивов Реформатского, полученных из метиловых эфиров 1-бромциклогексан- и 1-бромциклопентанкарбонových кислот и цинка, с 1,5-диарилпента-1,4-диен-3-онами. Как показали наши исследования, реактив Реформатского (I) при нагревании в среде бензол – этилацетат – ГМФТА присоединяется к замещенным диенонам в положении 1,4 с образованием промежуточных продуктов (IIa-г). В процессе реакции эти промежуточные продукты, в результате атаки атома кислорода на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы, циклизуются с выделением бромцинкметилата с образованием замещенных спиро-3,4-дигидропиран-2-онов, а именно 5-арил-3-(2-арилэтенил)-2-оксаспиро[5.5]ундец-3-ен-1-онов (IIIa-г).



Подобным же образом взаимодействует с замещенными диенонами и реактив Реформатского (IV), образуя через интермедиаты (Va-г) соответствующие спиро-3,4-дигидропиран-2-оны, а именно 10-арил-8-(2-арилэтенил)-7-оксаспиро[4.5]дец-8-ен-6-оны (IIIa-г)



II, III, V, VI: Ar = Ph (а), 4-BrC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 4-MeOC₆H₄ (г).

Выходы продуктов реакции составляют 40 – 51 %. Строение соединений (IIIa-г, VIa-г) подтверждено данными ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. В ИК спектрах наблюдаются характеристические полосы поглощения карбонильной группы непредельных лактонов в области 1755 – 1780 см⁻¹ и C=C – связи в области 1655 – 1675 см⁻¹. В ЯМР ¹H спектрах обнаружены сигналы протонов арильных заместителей в области 6.70 – 7.62 м. д., дублеты протонов винильного фрагмента в области 6.25 – 6.85 м. д., дублеты протонов при двойной связи дигидропиранового кольца в области 5.30 – 5.70 м. д., дублеты метиновых протонов в области 3.25 – 3.79 м. д. и сигналы протонов циклогексановых и цикlopентановых колец в области 1.06 – 2.15 м. д.

Литература

1. Ocampo R., Dolbier W.R. // Tetrahedron. 2004, 60, 9325 -9374.
2. Кириллов Н.Ф., Гаврилов А.Г. // Тез. докл. XI Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений». Волгоград. 2008.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 07-03-96035).

Пермский государственный университет, Пермь, kirillov@psu.ru

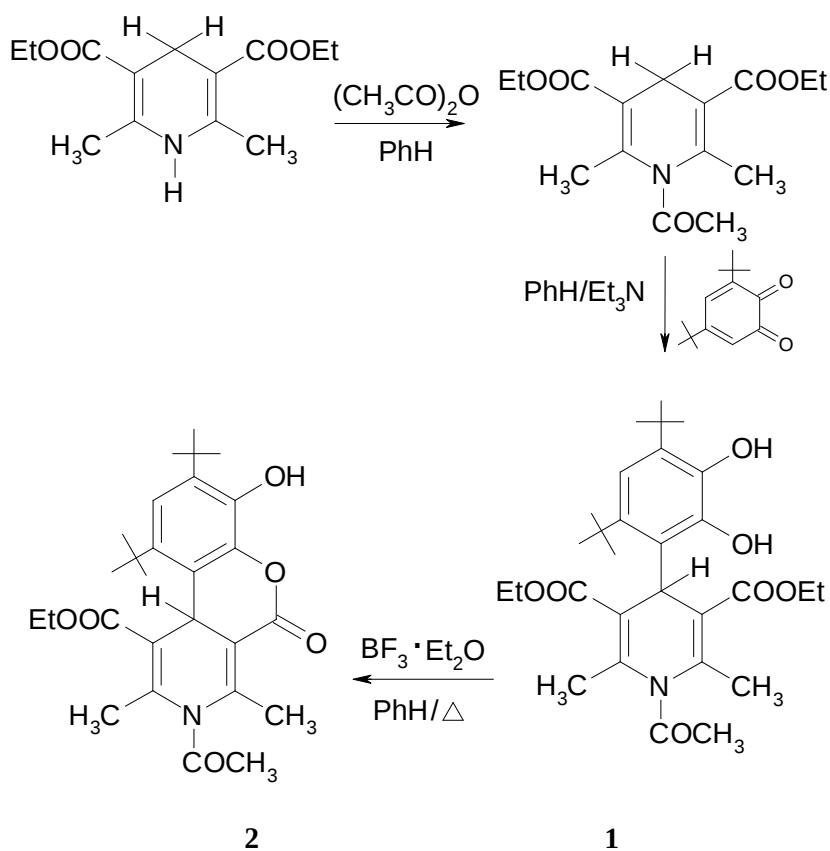
А.И. Горбунов, Т.М. Чигорина

СИНТЕЗ И ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С ФРАГМЕНТОМ ПРОСТРАНСТВЕННО- ЗАТРУДНЕННОГО ФЕНОЛА

Синтез гетероциклических соединений с конденсированным фрагментом пространственно-затрудненного фенола реакцией 1,6-бимолекулярного присоединения

нуклеофилов к 4,6-ди- трет.-бутил-1,2-бензохинону описан в литературе на весьма незначительных примерах [1]. Перспективным направлением в синтезе гетероциклических соединений с конденсированным фрагментом экранированного фенола являются реакции присоединения карбанионов метиленактивных соединений к 4,6-ди- трет.-бутил-1,2-бензохинону. Реакцией N-ацетил-2,6-диметил-3,5-дикарбэтокси-1,2-дигидропиридина с 4,6-ди-трет.-бутил-1,2-бензохиноном ($\text{PhH}/\text{Et}_3\text{N}$) был синтезирован соответствующий 3-замещенный пирокатехин **1**, который под действием эфира трифторида бора (бензол/кипение) легко циклизуется в соответствующий дигидропиридокумарин **2** (схема 1).

Схема 1



Методами электрохимии (циклическая вольтамперометрия, классическая и коммутированная полярография) подтвержден одноэлектронный механизм окисления соединения **2** с образованием соответствующего феноксильного радикала, что подтверждено методом ЭПР-спектроскопии.

Литература

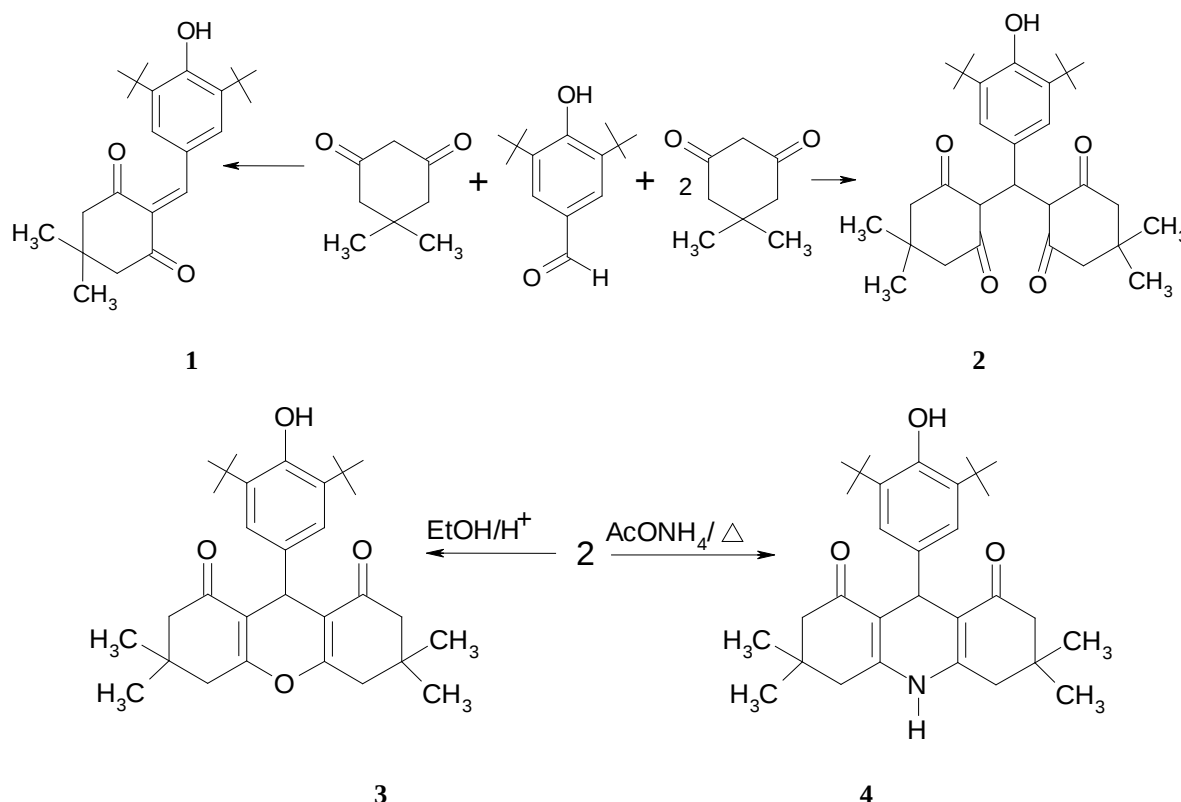
1. Корсакова И.Я., Сафонова О.А. //Хим. фарм. журнал. 1985. № 12. С.32-35.

Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л.Хетагурова, Владикавказ, tchigorina@mail.ru

**СИНТЕЗ И ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ
3,3',6,6'- ТЕТРАМЕТИЛ-1,8-ДИОКСООКТАГИДРОКСАНТЕНИЛ-9-(2,6-
ДИ-трет-БУТИЛФЕНОЛА) И 9-(3,5-ДИ-трет-БУТИЛ-4-
ГИДРОКСИФЕНИЛ)- 3,3',6,6'-
ТЕТРАМЕТИЛДЕКАГИДРОАКРИДИНДИОНА-1,8**

Использованию димедона и других β -дикарбонильных соединений в синтезе гетероциклических соединений с широким спектром антибактериальной, противоаллергической, геропротекторной активности посвящено большое количество работ. Известно [1–3], что бис-димедонилметаны – продукты конденсации альдегидов с димедоном в соотношении 1:2 в условиях кислого катализа легко циклизируются в производные ксантена или (при действии ацетата аммония) – производные декагидроакридиндионов. Конденсацией 4-формил-2,6-ди-трет-бутилфенола с димедоном (1:1) и (1:2) синтезированы соответствующий моно- (1) и бис- (2)-димедонилметан (схема 1). Соединение 2 в условиях кислотного катализа легко циклизуется в соответствующий замещенный октагидроксантен (3) а при нагревании с ацетатом аммония – декагидроакридиндион (4).

Схема 1



Методом циклической вольтамперометрии подтвержден одноэлектронный механизм окислительно-восстановительных реакций соединений 3 и 4 с образованием феноксильных радикалов, что подтверждено также методом ЭПР-спектроскопии и процесс укладывается в общую схему окислительно-восстановительных реакций пространственно-затрудненных фенолов.

Литература

1. Tong-Shou J., Ying Yin, Li-Bin L. //Synlett. 1991. P. 202.

2. Rao T., Vedagiriswara J., Ekkundi V. //J. Chem. Res. Synop. 1986. № 13. P. 116-117.

3. Ванаг Г.Я., Станкевич Э.Я. //Журн. орг. химии. 1960. Т. 30. С. 3287.

Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л.Хетагурова, Владикавказ, agorbunov1955@mail.ru

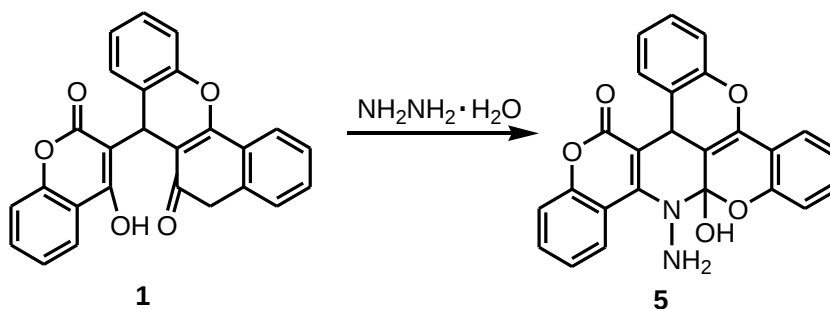
О.А. Григорьева, А.Ю.Никишин, О.В. Федотова

ОКСОСОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОПИРАН-2-ОНОВОГО И 1,3-ЦИКЛОГЕКСАНДИОНОвого РЯДОВ В РЕАКЦИЯХ С ГИДРАЗИНОМ

Известно, что взаимодействие 1,5-дикетонов с гидразином и его производными обычно приводит к образованию азотсодержащих циклических продуктов. Причём, в зависимости от строения исходного дикарбонильного соединения, характера замещения последнего, это могут быть N-амино-1,4-дигидропиридины, пиридины и их конденсированные аналоги, дигидро-1,4-дiazепины.

Нами впервые изучено поведение сложнопостроенных оксосоединений с 1,3-, 1,5-расположением карбонильных групп, включающих в свой состав бензопираноновый (кумариновый) фрагмент, а также их карбоциклического аналога димедонильного ряда. Результаты квантовохимических расчетов для соединений 1-4 позволили прогнозировать реакционную способность в нуклеофильных превращениях как карбонила лактонного типа, так и сопряженного с гетерофрагментом, и получить экспериментальное подтверждение в реакциях с гидразином в изопропанолe.

Установлено, что 7-(2,4-диоксо-2H,3H-хромен-3-ил)-6H,7H-хромено[4,3-b]хромен-6-он (1) под действием гидразингидрата претерпевает азицилизацию по 1,5-диоксофункциям в 11-амино-11a-гидрокси-11,11a-дигидро-4bH,5H-6,12,17-триокса-11-азабензо[a]нафто[1,2,3-fg]тетрацен-5-он (5).



В случае карбоаналога полиоксосоединения 2 – 9-(5,5-диметил-1,3-диоксоциклогексан-2-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-ксантен-1-она взаимодействие с гидразином приводит к образованию 9-амино-8a-гидрокси-7,7,11,11-тетраметил-7,8,8a,9,10,11,12,13b-октагидрохромено [2,3,4-kl]акридин-13(6H)-она (6). В реакции, аналогично рассмотренному выше примеру, задействован 1,5-дикарбонильный фрагмент, что характерно для оксо-1,5- дикетонов. Дезаминирование не наблюдается.



Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **3** to compound **7**. Compound **3** (a benzofuran derivative) reacts with $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in $i\text{-PrOH}$ to form compound **7** (a benzofuran derivative with a hydrazine group).

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound **8** from compound **4**. Compound **4** (2-hydroxy-2-methyl-6-oxo-1,3-benzoxazin-4(1H)-one) reacts with hydrazine hydrate ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) in isopropanol ($i\text{-PrOH}$) to form compound **8** (2-(4-methyl-1,3,4,5-tetrazol-2-yl)-6-oxo-1,3-benzoxazin-4(1H)-one).

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **4** to compound **9** using hydrazine hydrate ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) in isopropanol ($i\text{-PrOH}$).

В ИК спектре 9-амино-8а-гидрокси-7,7,11,11-тетраметил-7,8,8а,9,10,11,12,13b-октагидрохромено[2,3,4-kl]акридин-13(6H)-она (6) присутствуют полосы, характерные для колебаний сопряженной C=O группы (1639 см^{-1}), $\equiv\text{C}-\text{OH}$ группы (1371 см^{-1}), $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$ группы (1256 см^{-1}), аминогрупп - 3412 см^{-1} .

В ЯМР ^1H спектре октагидрохроменоакридинона 6 с химическими сдвигами в области 2,20-281 м.д. наблюдаются четыре синглета восьми метиленовых протонов. В положении 9,39 м.д. имеется синглет протона полуацетального гидроксила. В области 0,94-1,07 м.д. резонируют 12 протонов метильных групп. Ароматические протоны наблюдаются при 6,79-6,87 м.д. Сигнал протона при третичном углеродном атоме проявляется при 5,12 м.д. В области 4,32 м.д. наблюдается синглет аминогруппы. ИК и ЯМР ^1H спектры соединения 5 аналогичны ($\nu_{\text{C=O}}$ лактона 1724 см^{-1}).

В ИК спектре гидразона (2Z)-3-(2-гидроксibenзоил)-2H-хромен-2-она (7) отсутствуют полосы поглощения C=O группы лактонного типа в области 1720 см^{-1} , наблюдаемой в исходном субстрате. Присутствует сигнал, соответствующий сопряженной C=O группе (1690 см^{-1}). Сигналы колебаний связей O-H и N-H наблюдаются в широком интервале $3330\text{-}3600\text{ см}^{-1}$. Колебания связи C=N проявляются при 1624 см^{-1} .

Согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии (CDCl_3) в гидразоне 7 сигнал винильного протона наблюдается при 8,25 м.д., протон гидроксильной группы проявляется при 5,36 м.д., сигнал протонов аминогруппы находится в области мультиплета ароматических протонов при 6.97-7.44 м.д.

В ИК спектре 3-(5-метил-4H-пиразол-3-ил)-2H-хромен-2-она (8) и соединения 9 присутствуют полосы поглощения сопряженной лактонной группы при 1722 см^{-1} . Колебания связи C=N в продукте 8 соответствуют полосам поглощения при 1672 см^{-1} и 1686 см^{-1} .

В ЯМР ^1H 2H-хромен-2-она 8 отмечен синглет винильного протона при 8.43 м.д., синглет метильных протонов при 2.27 м.д., синглет метиленовых протонов при 2.91 м.д. Мультиплет ароматических протонов проявляется в области 7.30-7.77 м.д.

Выявленные особенности поведения конденсированных полифункциональных полиоксосоединений 1-4, позволяют, таким образом, осуществлять процесс их направленного преобразования в O-,N-содержащие сложнопостроенные ангулярные и линейносвязанные гетероциклические системы, в том числе с разного типа гетероатомами – пяти-, шестичленные, при участии гетерофрагментов и различных по характеру оксогрупп.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №06-03-32667a).

Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского, Саратов, grigoryevaoa@info.sgu.ru

В.С. Гринёв, А.Ю. Егорова, Е.В. Любунь

РЕАКЦИЯ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ 5'-АРИЛДИАЗЕНИЛ-БЕНЗО-1,4-ДИАЗА(1-АЗА-4-ОКСА)-БИЦИКЛО-[3.3.0]-ОКТАН-8-ОНОВ С СОЛЯМИ МЕДИ (II)

Азосоединения за счёт наличия азогруппы могут выступать в качестве лигандов в реакциях комплексообразования с переходными металлами.

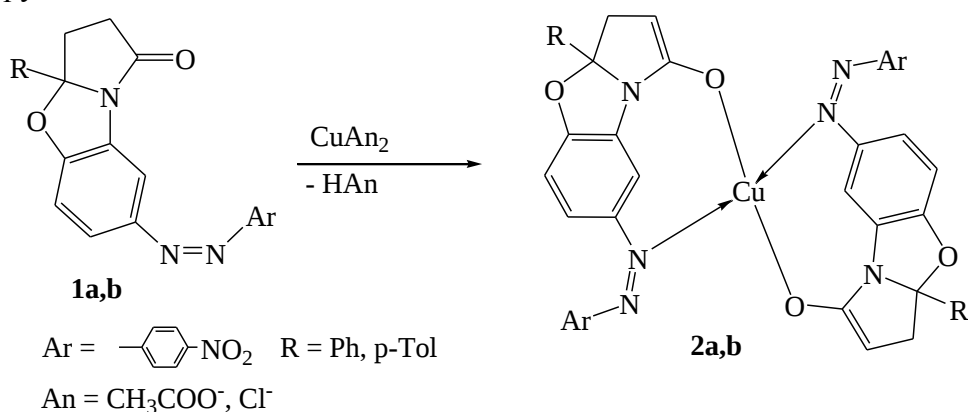
Реакция комплексообразования представляет интерес не только для развития координационной химии и химии переходных металлов, но и имеет важный прикладной аспект, а именно: восстановление плодородия почв, испорченных и заражённых загрязнениями, что является в настоящее время большой хозяйственной проблемой. Это связано с количеством металлов, накапливающихся в растениях [1]. В настоящее время проблема выращивания растений, употребляемых в пищу, на загрязнённых почвах очень актуальна. Здесь возможно несколько путей решения. Один из них – перевод тяжёлых металлов из растворимого состояния в прочные комплексы с органическими лигандами,

которые легко могут быть удалены из почвы. Второй вариант – перевод ионов тяжёлых металлов в иммобилизованную форму, недоступную для растений, третий вариант – перевод тяжёлых металлов в легкодоступную для растений форму, выращивание на загрязнённой почве с последующим удалением растений, аккумулирующим тяжёлые металлы и дальнейшей их переработкой или утилизацией.

Ранее нами показано, что образование комплексов азосоединений с различными переходными металлами может происходить в водной среде при различных значениях pH. Однако, изучение реакции комплексообразования не затронуло изучения строения самих комплексов. С целью дальнейшего развития исследований в этом направлении проведены синтезы комплексов азосоединений ряда 5'-(4-нитрофенилдиазенил)-бензо-(2,3-*b*)-5-*R*-1,4-диаза(1-аза-4-окса)-бицикло-[3.3.0]-октан-8-онов с солями меди (II). Реакция проводилась с ацетатом и хлоридом меди (II), которые вводились в реакцию с азосоединениями **1a-d** с соотношением реагентов азосоединение : ацетат (хлорид) меди (II) 2 : 1, при нагревании и постоянном перемешивании в ацетонитриле. В ходе реакции отмечалось углубление окраски реакционной смеси. Реакция приводила к высоким выходам продуктов (до 75%).

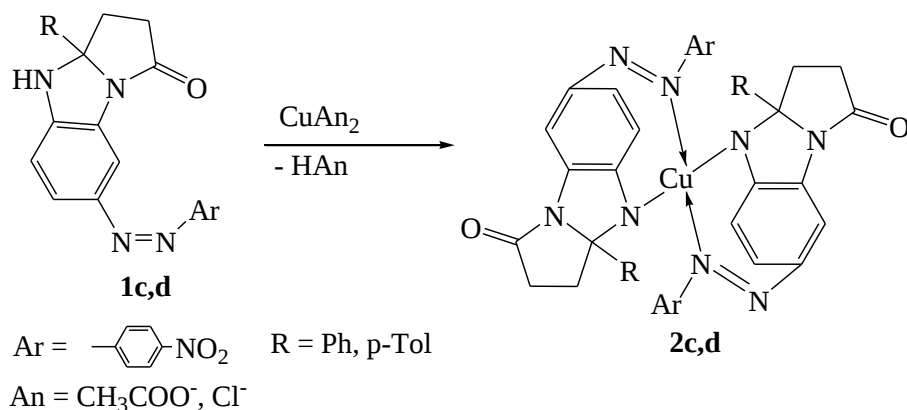
По данным спектральных методов исследования комплексы охарактеризованы как бис[5'-(4-нитрофенилдиазенил)-бензо-(2,3-*b*)-5-*R*-1,4-диаза(1-аза-4-окса)-бицикло-[3.3.0]-октан-8-он] медь (II) (**2a-d**).

Вероятно, исходные азосоединения **1a,b** подвергаются енолизации, и связь азолиганда с атомом меди происходит по обменному механизму с участием гидроксильных групп, дополнительная координация по донорно-акцепторному механизму осуществляется с помощью неподелённых электронных пар одного из атомов азота азогруппы.



В ИК-спектрах комплексов **2a,b** отсутствуют полосы поглощения карбонильных групп, отмечена интенсивная полоса поглощения азогруппы при 1340–1345 см⁻¹. Отсутствие в ИК-спектрах соединений **2a,b** полос поглощения карбонильных групп, а также смещение полос поглощения азогрупп по сравнению с соответствующими полосами поглощения в молекулах соединений **1a,b** на 8-10 см⁻¹ в коротковолновую область свидетельствует об участии этих фрагментов молекул **1a,b** в координации ионов меди (II).

При комплексообразовании **2c,d** ковалентные связи Cu–N возникают и по обменному механизму при участии групп NH за счёт подвижного атома Н имидазолидинового фрагмента, и по донорно-акцепторному при участии атомов азота азогрупп. В этом случае енолизация исходного соединения не наблюдается.



В ИК-спектрах соединений **2c,d** присутствуют полосы поглощения азогруппы при 1338 см^{-1} , а также полосы поглощения карбонильной группы при $1695\text{--}1698 \text{ см}^{-1}$. Наличие полос поглощения карбонильных групп, смещение в коротковолновую область полос поглощения азогрупп по сравнению с **1c,d**, а также отсутствие полос поглощения групп NH позволяют заключить, что в комплексообразовании кроме азогруппы задействован NH-фрагмент молекул **1c,d**.

Таким образом, показаны различия в механизмах комплексообразования азопроизводных сложнопостроенных гетероциклических систем в зависимости от характера одного из гетероатомов.

Литература

1. А. Кабата-Пендиас, Х. Пендиас. Микроэлементы в почвах и растениях / пер. с англ. М.: Мир, 1989. 439 с.

Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Саратов, grinev-85@mail.ru

Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского, Саратов

Т.И. Губина, С.П. Воронин, В.Г. Харченко

РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ФУРАНОВ В ТИФЕНЫ И СЕЛЕНОФЕНЫ, ЕЁ МЕХАНИЗМ

Фуран и его производные по своей структуре являются потенциальными скрытыми дикарбонильными соединениями, интерес к ним определяется возможностью синтеза фуранов на основе доступного и воспроизводимого пентозан- и гексозансодержащего сырья — отходов сельскохозяйственного производства, деревоперерабатывающей промышленности.

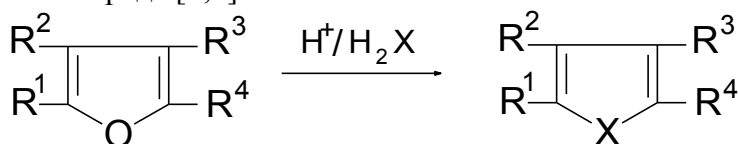
С другой стороны, из фуранов, благодаря особенностям их структуры, можно синтезировать большинство известных типов гетероциклических систем рядов тиафена, пиррола и их тетрагидропроизводных, а также пирана и пиридина. Эти превращения представляют не только большой теоретический интерес как возможная основа процессов, осуществляющихся в биологических объектах, но и имеет определенное практическое значение как весьма удобный препаративный метод синтеза полупродуктов лекарственных препаратов, средств химизации сельского хозяйства, мономеров в производстве полимерных материалов особого назначения и других полезных веществ.

Превращения фурана и его производных в другие гетероциклы, осуществляемые в результате раскрытия кольца, можно условно разделить на 4 типа [1]:

1. превращение в азот-, серу- и селенсодержащие пятичленные гетероциклы в условиях каталитической дегидратации;
2. превращение в азот- и кислородсодержащие пяти и шестичленные гетероциклы в условиях каталитического гидрирования;
3. превращение в азот- и кислородсодержащие гетероциклы через промежуточное образование продуктов циклоприсоединения фуранов;
4. катализируемое кислотами или основаниями превращение фуранов в азот- и серусодержащие пяти- и шестичленные гетероциклы в гомогенной среде.

Однако из всех известных видов превращений фурана и его производных в другие гетероциклы, осуществляемых в результате гетеролитического раскрытия кольца, непосредственный обмен кислорода в гетероцикле на другой гетероатом осуществлен только по реакции Ю.К.Юрьева. Последняя представляет собой взаимодействие фуранов с аммиаком (аминами), серо- и селеноводородом при температурах 350...450⁰С на поверхности оксидных или цеолитных катализаторов, но имеет ограниченную область применения: фуран и его простейшие гомологи.

Нами впервые обнаружено, что 2,5-дизамещенные фураны в условиях кислотного катализа легко вступают в реакцию с серо- или селеноводородом, превращаясь при этом в соответствующие соединения тиофенового или селенофенового рядов с выходом 50-80%. Данное превращение фуранов в тиофены и селенофены в условиях кислотного катализа обозначено нами как реакция рециклизации и осуществлено на следующих соединениях фуранового ряда [2,3]:



1-33

1a-33a X=S

16-336 X=Se

1, 1a, 16 R¹=R⁴=CH₃ (здесь и далее не указ. R=H); **2, 2a, 26** R¹=CH₃, R⁴=C₂H₅; **3, 3a, 36** R¹=CH₃, R⁴=C₃H₇; **4, 4a, 46** R¹=CH₃, R⁴=C₄H₉; **5, 5a, 56** R¹=CH₃, R⁴=CH(CH₃)C₃H₇; **6, 6a, 66** R¹=CH₃, R⁴=C(CH₃)₂C₃H₇; **7, 7a** R¹=R⁴=C₂H₅; **8, 8a** R¹=C₂H₅, R⁴=C₃H₇; **9, 9a** R¹=R³=CH₃, R⁴=C₂H₅; **10, 10a** R¹=R⁴=CH₃, R³=C₂H₅; **11, 11a** R¹=R⁴=CH₃; R³=C₃H₇; **12, 12a** R¹=R²=R³=R⁴=CH₃; **13, 13a, 136** R¹=CH₃, R⁴=CH₂CH₂CH₂OH; **14, 14a, 146** R¹=CH₃, R⁴=CH₂CH₂CH(OH)CH₃; **15, 15a, 156** R¹=CH₃, R⁴=C(CH₃)₂CH₂CH(OH)CH₃; **16, 16a, 166** R¹=CH₃, R⁴=CH₂CH₂CH(CH₃)OHCH₃; **17, 17a, 176** R¹=CH₃, R⁴=CH₂CH₂C(OH)C₆H₅; **18, 18a, 186** R¹=CH₃, R⁴=(2-оксициклопентил)метилен; **19, 19a, 196** R¹=CH₃, R⁴=(2-оксициклогексил)метилен; **20, 20a, 206** R¹=CH₃, R⁴=CH₂CH₂COCH₃; **21, 21a, 216** R¹=CH₃, R⁴=C(CH₃)₂CH₂COCH₃; **22, 22a, 226** R¹=CH₃, R⁴=CH₂CH₂COC₆H₅; **23, 23a, 236** R¹=CH₃, R⁴=(2-оксоциклопентил)метилен; **24, 24a, 246** R¹=CH₃, R⁴=(2-оксоциклогексил)метилен; **25, 25a, 256** R¹=CH₃, R⁴=(CH₂)₃OCH₂CH₂OH; **26, 26a, 266** R¹=CH₃, R⁴=(CH₂)₂CH(CH₃)OCH₂CH₂OH; **27, 27a** R¹=CH₃, R⁴=CH₂CH₂COOC₂H₅; **28, 28a, 286** R¹=CH₃, R⁴=CH₂CH₂CH₂OCOCH₃; **29, 29a, 296** R¹=CH₃, R⁴=C₆H₅; **30, 30a, 306** R¹=CH₃, R⁴=C₆H₄CH₃; **31, 31a** R¹=CH₃, R⁴=C₆H₄OCH₃; **32, 32a, 326** R¹=CH₃, R⁴=C₆H₄Cl; **33, 33a, 336** R¹=CH₃, R⁴=C₆H₄Br.

На примере реакции фуранов **1,2,13-15,20,27** с сероводородом изучено влияние следующих факторов на ход процесса: природы кислоты, соотношения реагентов, температуры, продолжительности процесса, положения и характера функциональной группы [4]. Взаимодействие с сероводородом имеет место при использовании хлорной, трифторуксусной, соляной кислот или хлористого водорода. Важными факторами в успешном проведении описываемой реакции являются природа кислотного компонента и

соотношение используемых реагентов. В зависимости от соотношения реагентов можно добиться полного превращения субстрата в целевой продукт. Для большинства субстратов реакция протекает при температуре 25-30°C, для сложных молекул необходима температура 50-60°C.

Изучение реакции на примере различных функциональных производных фуранового ряда показало, что рециклизация в кислых средах может быть с успехом использована для синтеза спиртов, кетонов и эфиров тиофенового и селенофенового рядов, содержащих функциональные группы не ближе, чем у γ -углеродного атома боковой цепи. Исследованы особенности протекания реакций различных ди-, полиалкил- и алкиларилфуранов [4-6].

На основе 2,5-диметилфурана (**1**) и 5-метил (2-фурил)-бутан-3-ола (**14**): разработан препаративный способ синтеза 2,5-дизамещенных тиофенов, представляющий собой взаимодействие фурановых соединений с сероводородом в момент выделения (метод «*in situ*»). В качестве сернистого реагента используют сульфид цинка [7].

Для объяснения поведения различных фуранов в реакции рециклизации методом CNDO/2 проведен квантово-химический расчет электронной структуры фурана (**59**), силвана (**60**), 2,5-диметил- (**1**), 2-метил-5-этил-(**2**), 2-метил-5-пропил-(**3**), 2,5-диметил-4-этил-(**10**), и 2,3,4,4-тетраметил- (**12**) гомологов фурана и его α -С-функциональных производных: 5-метилфурфурилового спирта (**34**), 2-ацетил-5-метилфурана (**40**), 5-метил-2-фурилкарбоновой кислоты (**45**), 5-метил-2-фуриламина (**82**), 5-метил-2-фурфуриламина (**55**) и показано, что функциональные группы в соединениях **34**, **40**, **45**, **55**, **82** являются дополнительными центрами протонирования. Наличие функциональных групп вблизи кольца приводит к такому распределению электронной плотности, которое способствует захвату протона гетероатомами этих групп [8].

Для установления механизма рециклизации фуранов в тиофены и селенофены в условиях кислотного катализа, установления общих закономерностей и различий во взаимодействии фуранов с нуклеофилами (H_2S , H_2Se , H_2O) на примере 2,5-диалкилфуранов проведены кинетические исследования, эксперименты с мечеными атомами и квантово-химические расчеты [8-10]. Кинетические исследования проводились в термостатируемом реакторе в замкнутой системе при постоянной концентрации серо-(селено)водорода. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ГЖХ. По данным хроматографического контроля строили кинетические кривые, описывающие изменения концентрации каждого компонента реакционной смеси во времени. Установлено, что реакция рециклизации имеет нулевой порядок по нуклеофилу, первый по фурановому соединению. Основным процессом в реакции 2,5-диалкилфуранов с сероводородом в условиях кислотного катализа, даже в присутствии воды является непосредственный переход в тиофены. Изучение рециклизации в среде хлористого водорода в абсолютном этаноле показало, что превращение 2,5-диметилфурана в соответствующие тиофен **1a** и селенофен **16** протекает по механизму специфического кислотного катализа, а полученный угловой коэффициент наклона анаморфоз, равный 1,9, свидетельствует о втором порядке реакции по кислотному компоненту, т.е. реакционноспособной является дважды протонированная форма субстрата.

Для выяснения данного предположения изучена кинетика рециклизации образцов 2,5-диметилфурана, с ^{16}O (**1**) и с ^{18}O (**94**) в 2,5-диметилтиофен (**1a**) и определен изотопный эффект $^{16}\text{O}/^{18}\text{O}$. Получен обратный кинетический эффект $K^{18}\text{O} / K^{16}\text{O} = 1,312 \pm 0,2$, что косвенно подтверждает факт раскрытия дважды протонированной формы субстрата на лимитирующей стадии рециклизации.

Для объяснения полученных экспериментальных данных, уточнения схем механизмов рециклизации и гидролиза методом РМЗ осуществлены квантово-химические расчеты интермедиатов, образование которых возможно в ходе рециклизации и гидролиза 2,5-диметилфурана.

Полученные значения индексов Уайберга и термодинамические расчеты позволили заключить, что присоединение нуклеофила после протонирования не приводит к ослаблению какой-либо связи. Последнее имеет место только при повторном

протонировании кольца по кислороду. Вариант двойного протонирования без присоединения нуклеофила свидетельствует о возможности раскрытия цикла сразу после присоединения второго протона к кислороду, присоединение нуклеофила может происходить как до, так и после раскрытия кольца [10].

Таким образом, проведенные нами исследования и квантово-химические расчеты позволили заключить, что реакции гидролиза и рециклизации имеют однотипные схемы механизмов на этапах протонирования, присоединения нуклеофила и раскрытия цикла. Основное различие изучаемых процессов заключается в нуклеофильности используемых реагентов: $\text{H}_2\text{O} < \text{H}_2^{18}\text{O} < \text{H}_2\text{S} < \text{H}_2\text{Se}$. Кроме того, образующиеся при рециклизации тиюфены и селенофены в отличие от фурана устойчивы в кислой среде.

Литература

1. Губина Т.И., Харченко В.Г. // ХГС. 1995, №8. С.1034-1053.
2. Харченко В.Г., Маркушина И.А., Губина Т.И. // ДАН СССР. 1980, №5. С.1144-1146.
3. Харченко В.Г., Маркушина И.А., Губина Т.И. // ЖОрХ. 1982. Т.2. С.394-399.
4. Харченко В.Г., Губина Т.И., Воронин С.П., Маркушина И.А. // ХГС. 1986, №11. С.1457-1461.
5. Харченко В.Г., Воронин С.П., Губина Т.И., Маркушина И.А., Олейник А.Ф. // ХГС. 1984, №12. С.1606-1608.
6. Харченко В.Г., Губина Т.И., Воронин С.П., Маркушина И.А. Кульневич В.Г., Журавлев С.В. // ХГС. 1989, №8. С.1046-1048.
7. Губина Т.И., Древко Б.И., Федина Л.Н., Рогачева С.М., Харченко В.Г. // ХГС. 1999, №6. С.736-738.
8. Губина Т.И., Лабунская В.И., Панкратов А.Н., Воронин С.П., Харченко В.Г. // ХГС. 1997, №8. С.1035-1042.
9. Воронин С.П., Губина Т.И., Маркушина И.И., Харченко В.Г. // ХГС. 1989, №10. С.1333-1337.
10. Воронин С.П., Губина Т.И., Трушин С.А., Маркушина И.И., Харченко В.Г. // ХГС. 1989, №11. С.1458-1462.

Саратовский государственный технический университет

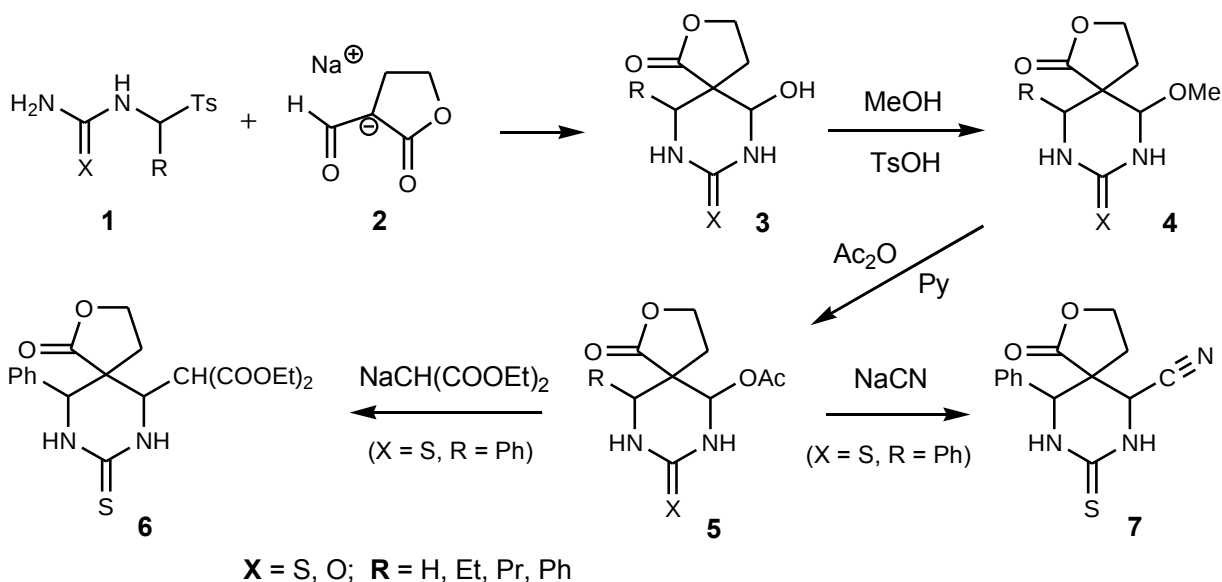
ЗАО «Биоамид»

Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского

М.М. Давуди, А.Д. Шуталев

СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ОКСА-7,9-ДИАЗАСПИРО[4.5]ДЕКАНОВ

Недавно мы разработали общий способ получения эфиров 2-оксо- и 2-тиоксо-4-гидроксигексагидропиримидин-5-карбоновых кислот из легко доступных N-(1-тозилалкил)-(тио)мочевин (**1**) и енолятов ациклических β -оксоэфиров. С целью дальнейшего выяснения синтетических возможностей этого способа получения пиримидинов представляло интерес изучить реакцию **1** с енолятами циклических β -оксоэфиров, в частности с натриевым енолятом 2-формил- γ -бутиролактона (**2**).



Мы нашли, что **1** легко реагируют с **2** в ацетонитриле при комнатной температуре с образованием продуктов замещения тозилной группы, которые самопроизвольно подвергаются гетероциклизации с образованием неизвестных ранее 6-гидрокси-8-тиоксо(или 8-оксо)-2-окса-7,9-дiazаспиро[4.5]декан-1-онов (**3**). Соединения **3** получают с высокими выходами и высокой диастереомерной чистотой.

Благодаря наличию в соединениях **3** ряда активных и взаимосвязанных функциональных групп, они являются многоцелевыми предшественниками в синтезах различных спиро-циклических гексагидропиримидин-2-тионов(онов). Так, при кипячении соединений **3** в метаноле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты гидроксильная группа легко замещается на метоксигруппу с образованием соединений **4**. Для замещения гидроксильной группы на цианогруппу или остаток малонового эфира мы предварительно превратили соединения **3** в соответствующие ацетоксипроизводные **5** реакцией с уксусным ангидридом в пиридине. Нами показано, что **5** ($\text{X} = \text{S}, \text{R} = \text{Ph}$) легко реагирует с цианидом натрия или натриймалоновым эфиром в ацетонитриле с образованием продуктов замещения ацетоксигруппы, а именно соединений **7** и **6**. Следует отметить, что последние являются синтетическими предшественниками спироциклических пиримидинкарбоновых кислот.

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В.Ломоносова, Москва,
shutalev@orc.ru

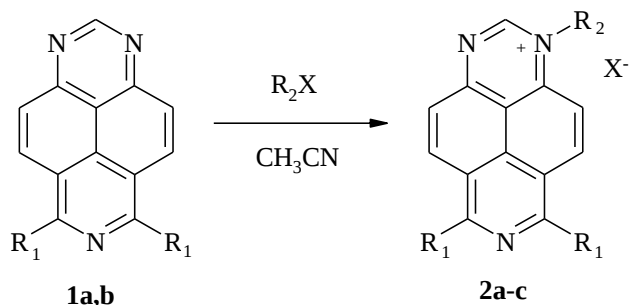
О.П. Демидов, И.В. Боровлев, С.В. Писаренко

СИНТЕЗ И ГИДРОСИЛИРОВАНИЕ СОЛЕЙ 1-АЛКИЛ-1,3,7-ТРИАЗАПИРЕНИЯ

Недавно мы сообщали о синтезе неизвестных ранее 1,3,7-триазапиренов из перимидинов [1]. Цель настоящей работы – синтез солей 1-алкил-1,3,7-триазапирения и изучение реакции их гидросилирования.

Мы предположили, что, при наличии стерических препятствий со стороны заместителей в положениях 6 и 8, кватернизация соответствующих 1,3,7-триазапиренов

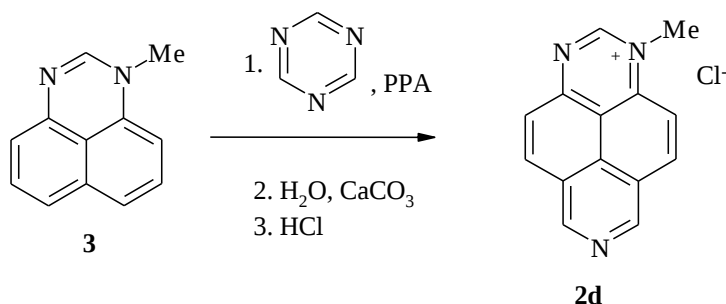
будет протекать по N₁-атому. Действительно, при взаимодействии 6,8-диметил- (**1a**) и 6,8-дифенил-1,3,7-триазапирена (**1b**) с алкилгалогенидами в абсолютном ацетонитриле образуются только соли 1-алкил-1,3,7-триазапирения **2a-c**.



1a: R₁ = R₂ = Me; **b:** R₁ = R₂ = Ph

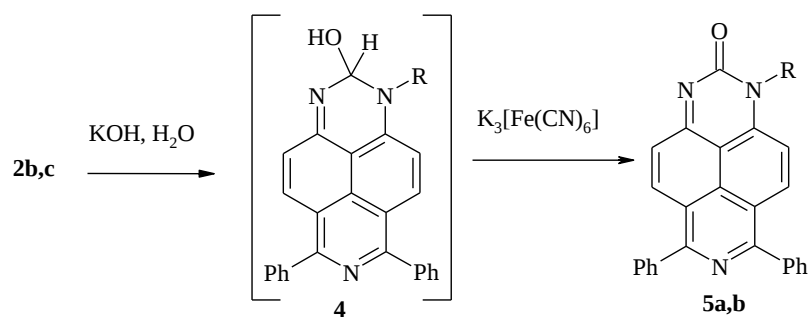
2a: R₁ = R₂ = Me, X = I; **b:** R₁ = Ph, R₂ = Me, X = I; **c:** R₁ = Ph, R₂ = Et, X = I.

Был исследован и другой возможный метод синтеза солей **2**: взаимодействие 1-R-перимидинов с *симм.*-триазидами в среде полифосфорной кислоты (ПФК). Как и в случае незамещенного перимидина [1], реакция 1-метилперимидина (**3**) с 1,3,5-триазином завершилась образованием соли, которую мы выделили в виде хлорида **2d**. По-видимому, вследствие гидролитической неустойчивости, выход хлорида 1-метил-1,3,7-триазапирения (**2d**) составил лишь 45,5 %.



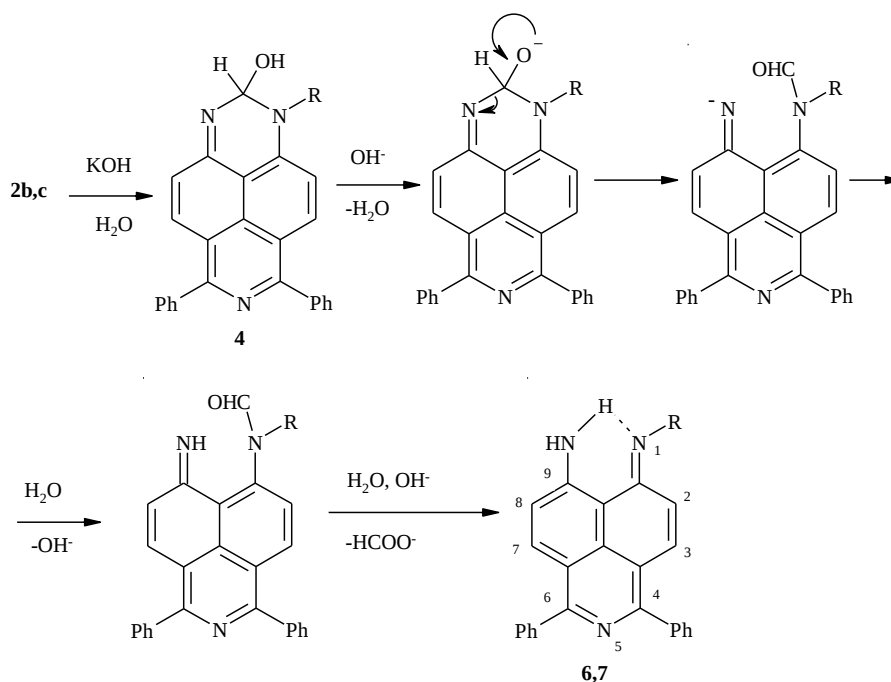
Спектры ЯМР ¹H солей **2** имеют ряд особенностей. Прежде всего, по сравнению с исходными триазапиренами сигналы всех протонов смещены в слабое поле; в наибольшей степени это относится, естественно, к протонам в положении 2 и 6(8). Сигналы фенильных групп в положениях 6 и 8 триазапиренового цикла проявляются в виде двух мультиплетов, поскольку *орто*-протоны, попадая в область дезэкранирования пиридиновых атомов азота, смещены в слабое поле.

Повышенная π-дефицитность солей **2** предполагала легкость их взаимодействия с нуклеофильными агентами. Действительно, при обработке солей **2b,c** водной щелочью в присутствии K₃[Fe(CN)₆] были получены продукты окислительного гидроксирования - 1-этил-6,8-дифенил-1,2-дигидро-1,3,7-триазапирен-2-оны (**5a,b**) с выходом 60 и 58 %, соответственно. Реакция протекает через стадию образования псевдооснования **4** с последующим его окислением.



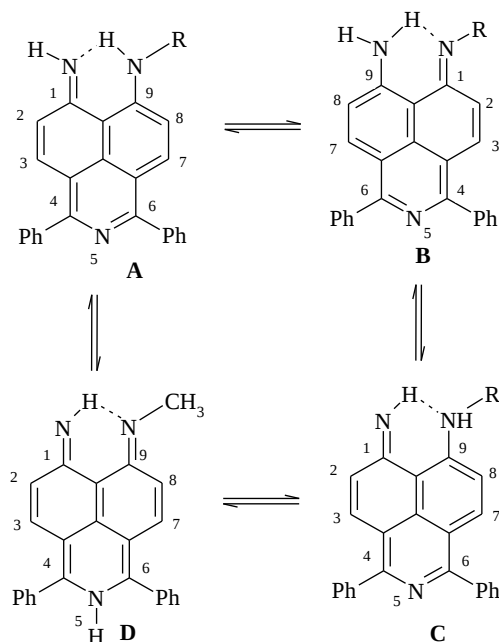
7a: R = Me; **b:** R = Et

Однако в отсутствие окислителя взаимодействие солей **2b,c** со спиртовой щелочью протекает иначе. Образующееся на первом этапе псевдооснование **4** подвергается гидролитическому расщеплению гетерокольца, в результате чего были выделены соответствующие N-метил- и N-этил-4,6-дифенил-5-аза-9-амино-феналенонимины-1 (**6,7**).



6 R = Me; **7** R = Et

Соединения **6** и **7** могут существовать в растворе CDCl_3 в виде равновесной смеси четырех невырожденных таутомеров **A-D**. На наш взгляд, основными таутомерами являются **A** и **B**, поскольку переход между ними сводится к миграции водородного мостика и перестроению π -электронной системы, тогда как для образования **C** необходим разрыв водородной связи и синхронная инверсия атома азота. Возможность существования еще одного таутомера (**D**) представляется маловероятной из-за нарушения ароматичности системы.



6,7

В спектрах ЯМР ^1H аминаминов **6** и **7** в CDCl_3 имеются два сигнала протонов NH: связанных внутримолекулярной водородной связью ($\delta \sim 12.8$ м. д.) и несвязанных ($\delta \sim 7.9$ м. д.), которые исчезают при добавлении D_2O . Характерной особенностью спектров **6** и **7** является их несимметричность не только в отношении химсдвигов, но и констант спин-спинового взаимодействия ароматических протонов в положениях 2,3 и 7,8 (9.50 и 9.80 Гц). Это свидетельствует, на наш взгляд, об их существовании преимущественно в одной таутомерной форме; однако однозначный выбор такой формы затруднен.

Литература

1. Aksenov A. V., Borovlev I. V., Aksenova I. V., Pisarenko S. V., Kovalev D. A. // *Tetrah. Lett.* 2008. V.49. No 4. P.707.

Ставропольский государственный университет, Ставрополь, k-biochem-gcs@stavs.ru

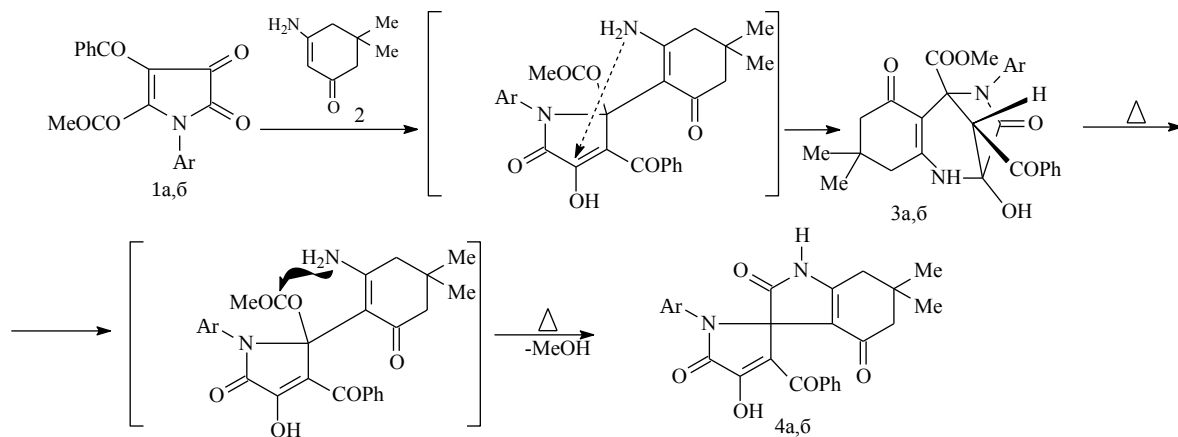
Е.С. Денисламова, Ю.В. Шкляев, А.Н. Масливец

НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ МОНОЦИКЛИЧЕСКИХ 1H-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЕНАМИНОВ

В продолжение исследований нуклеофильных рециклизаций и гетероциклизаций моноциклических 1H-пиррол-2,3-дионов в последнее время интенсивно изучаются их реакции с 1,3-CH₂NNH бинуклеофильными реагентами, в качестве которых используются енамины, енаминокетоны и енаминоэфиры ациклического, циклического и гетероциклического строения. Нами при использовании в указанном взаимодействии в качестве циклических и гетероциклических енаминов N-незамещенного 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она, 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона и 6,7-диэтокси-1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина отмечено образование спиро-бис-гетероциклов и гетероциклических систем мостикового типа.

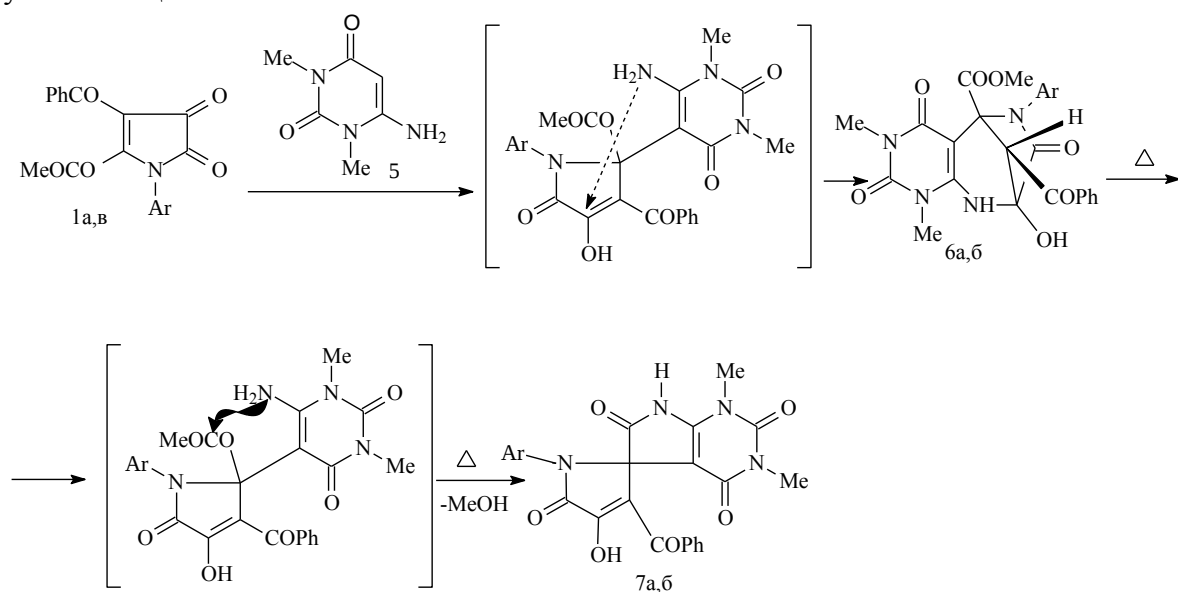
При взаимодействии метил 1-арил-3-бензоил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилатов (1a,b) с 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-оном (2) вследствие

присоединения группы β -СН енаминофрагмента енаминокетона (2) к атому C^2 соединений (1а,б) и аминогруппы енаминофрагмента енаминокетона (2) к атому C^4 соединений (1а,б) происходит образование метил 11-арил-12-бензоил-9-гидрокси-5,5-диметил-3,10-диоксо-8,11-дiazатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додек-2(7)-ен-1-карбоксилатов (3а,б). Нагревание соединений (3а,б) приводит к образованию 6,6-диметил-2,4-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-индол-3-спиро-2'-(1-арил-3-бензоил-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пирролов) (4а,б). По-видимому, при этом происходит расщепление связи NH-C(OH) и замыкание пиррольного цикла путем внутримолекулярной атаки первичной аминогруппой сложноэфирного карбонила и отщепления метанола.



Ar = C₆H₄Cl-4 (а) , Ar = C₆H₄Me-4 (б)

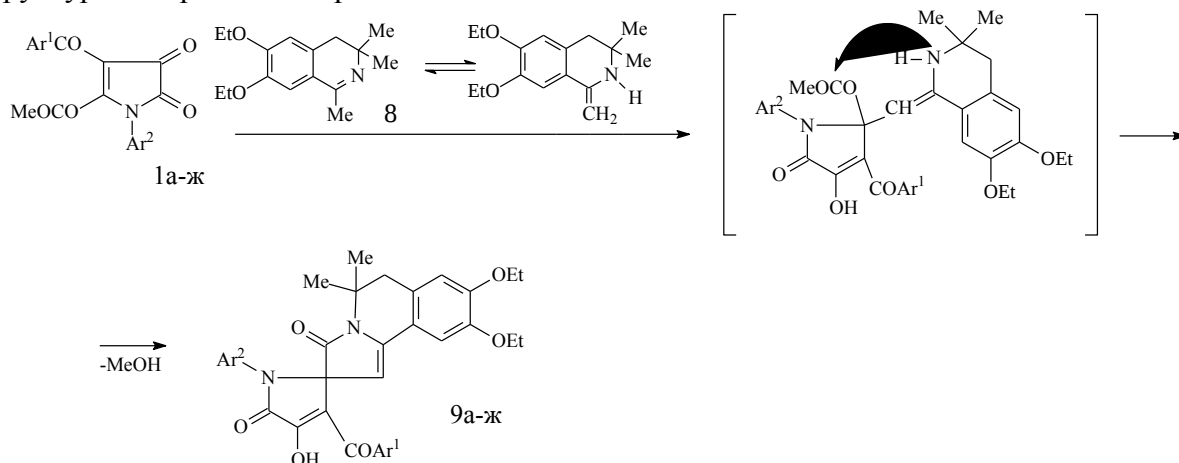
При взаимодействии метил 1-арил-3-бензоил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов (1а,в) с 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионом (5) по схеме, близкой к вышеописанной, происходит образование метил 11-арил-12-бензоил-9-гидрокси-4,6-диметил-3,5,10-триоксо-4,6,8,11-тетраазатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додек-2(7)-ен-1-карбоксилатов (6а,б). Нагревание соединений (6а,б) приводит к образованию 1,3-диметил-2,4,6-триоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-спиро-2'-(1-арил-3-бензоил-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пирролов) (7а,б). По-видимому, при этом происходит расщепление связи NH-C(OH) и замыкание пиррольного цикла путем внутримолекулярной атаки первичной аминогруппой сложноэфирной карбонильной группы и отщепления метанола.



1 Ar = C₆H₄Cl-4 (а), Ar = Ph (в); 6, 7 Ar = C₆H₄Cl-4 (а), Ar = Ph (б)

1-Метил-3,4-дигидроизохинолины в таутомерной форме 1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов содержат енаминофрагмент с двумя примерно равноценными нуклеофильными группами и могут образовывать продукты нуклеофильной атаки диоксогетероциклов как группой NH, так и группой β -CH этого фрагмента.

При взаимодействии метил 1-арил-3-ароил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилатов (1а-ж) с 6,7-диэтокси-1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолином (8) образуются 5,5-диметил-3-оксо-8,9-диэтокси-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-спиро-2'-(1-арил-3-ароил-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пирролы) (9а-ж), структура которых подтверждена РСА.



$\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}-4$ (а), $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me}-4$ (б); $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (в), $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}-4$ (г), $\text{Ar}^1 = \text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2-2,4$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me}-4$ (д), $\text{Ar}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Br}-4$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me}-4$ (е), $\text{Ar}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me}-4$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (ж)

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (гранты № 07-03-96036, 08-03-01032).

Институт технической химии УрО РАН

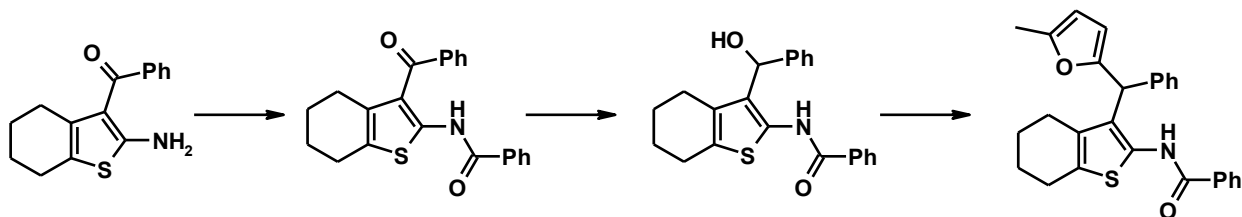
Пермский государственный университет, koh2@psu.ru

Ю.И. Денисова, Л.В. Рекина, Т.А. Строганова, В.К. Василин

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[2,3-В]ПИРРОЛА НА ОСНОВЕ 3-БЕНЗОИЛЗАМЕЩЕННЫХ ТИОФЕНОВ ГЕВАЛЬДА

Ранее мы сообщали о синтезе фурилметановых структур на основе 2-амино-3-бензоилтетрагидротиафена [1, 2].

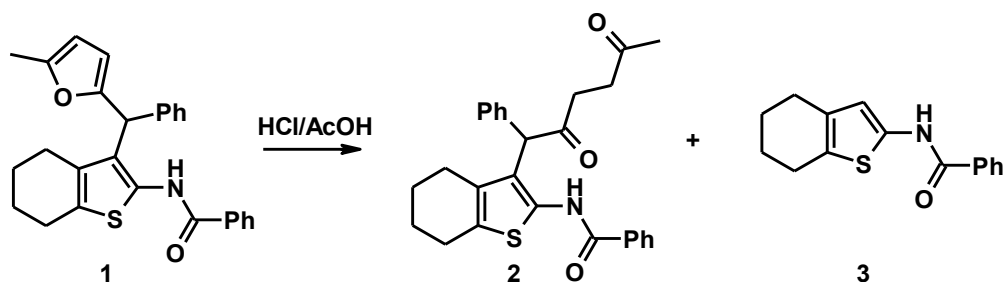
Схема 1



Выбор 2-амино-3-бензоилтетрагидротиофена в качестве объекта исследования объясняется тем, что он представляет собой легкодоступный гетероаналог 2-аминобензофенонов, которые используются как исходные соединения в синтезе производных индола [3]. Применение в аналогичной последовательности производных аминотиофена позволит получить конденсированную гетероциклическую систему – тиено[2,3-b]пиррол.

Показано [1], что обработка N-бензоиламинопроизводного смесью ледяной уксусной и соляной кислот приводит к образованию двух основных веществ – продукта протолитического раскрытия фуранового кольца – дикетону **2** и незамещенного по положению 3 тиофена **3** (Схема 2). Образование последнего, по нашему мнению, является результатом протонирования по положению 3 тиофенового кольца и отщепления фенилфурилметильного катиона, который из-за высокой стабильности представляет собой очень хорошую уходящую группу.

Схема 2

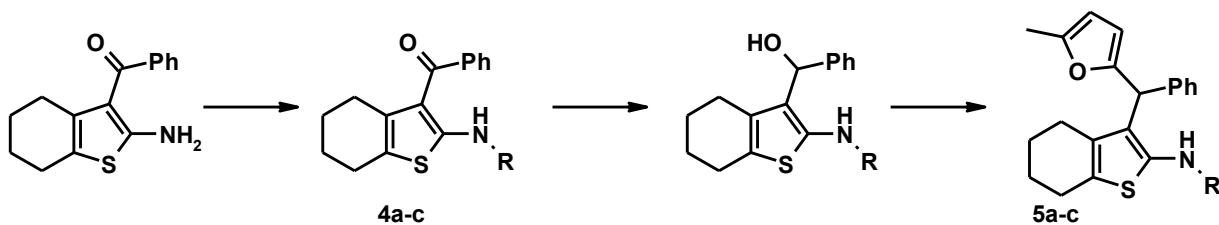


Очевидно, что применение в качестве защитной бензоильной группы не позволяет провести вторичную циклизацию и замыкание пиррольного кольца. Вероятно, причина заключается в значительном снижении активности атома азота как нуклеофила под действием бензоильной группы.

Нами проведено изучение влияния природы защитной ацильной группы на возможность протекания вторичной циклизации и получение новых производных тиено[2,3-b]пиррола.

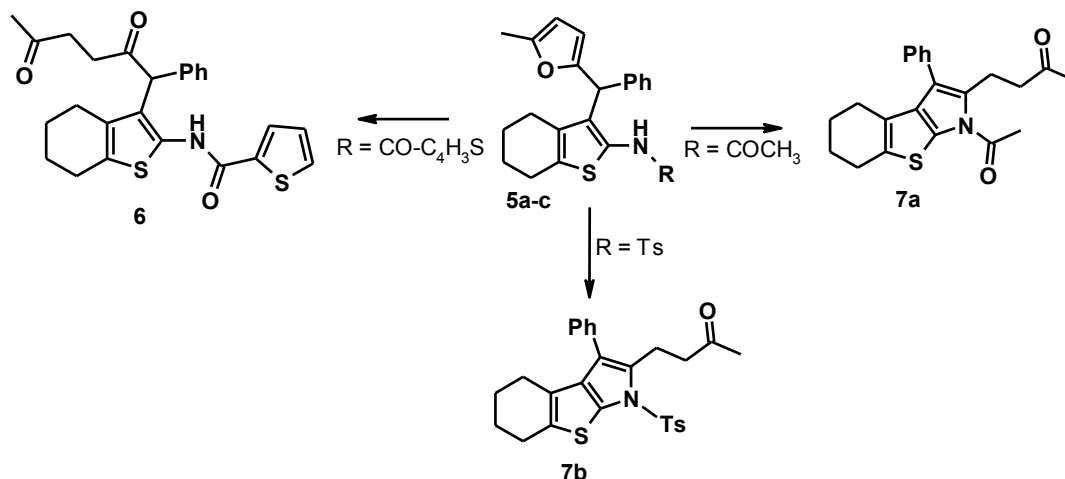
Для этого синтезированы три N-ацилзамещенных аминотиофена **4**, содержащих теноильную, ацетильную и тозилльную группы в качестве защитных и на их основе по описанному способу получены три фурилметановые структуры **5** (Схема 3).

Схема 3



4a,5a R = CO-C₆H₅; **4b,5b** R = COCH₃; **4c,5c** R = Ts

Обработка полученных соединений **5** соляной кислотой в среде ледяной уксусной кислоты привела к следующим результатам (Схема 4): соединение **5a** в условиях реакции дает смесь продуктов, основным из которых является дикетон **6**, выделенный методом колоночной хроматографии.



Метаны **5b** и **5c** превращаются в производные тиенопиррола **7a,b**, причем при взаимодействии ацетилпроизводного **5b** с кислотами образуется смесь веществ, из которой целевой продукт **7a** выделяют колоночной хроматографией, тогда как в случае тозилитного производного **5c** реакция завершается в течение 10 минут и тиенопиррол **7b** является единственным продуктом реакции.

Следует отметить, что трансформация ацетилпроизводного **5b** не сопровождается снятием ацетильной защитной группы, как наблюдалось нами в случае катализируемых кислотами превращений фурилметанов ряда тиено[2,3-*b*]пиридина.

Таким образом, нами показано, что природа защитной группы оказывает влияние на направление катализируемых кислотами превращений фурилметановых структур, полученных на основе 2-амино-3-бензоилтетрагидротиофенов, и разработаны методы синтеза новых производных конденсированной гетероциклической системы – тиено[2,3-*b*]пиррола.

Литература

1. Васи́лин В. К., Рекина Л. В., Строганова Т. А., Крапивин Г. Д. // Тез. докл. междунар. конф. «Реактив-2007», октябрь 2007, г. Минск (Беларусь). С. 36.
2. Рекина Л. В., Васи́лин В. К., Строганова Т. А., Крапивин Г. Д. // Тез. докл. X молодежной конференции по органической химии, Уфа, 26 ноября - 1 декабря 2007 г. С. 249.
3. Butin A. V., Smirnov S. K., Stroganova T. A., Bender W., Krapivin G. D. // *Tetrahedron*. 2007. Vol. 63. P. 474-491.

Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, stroganova@kubstu.ru

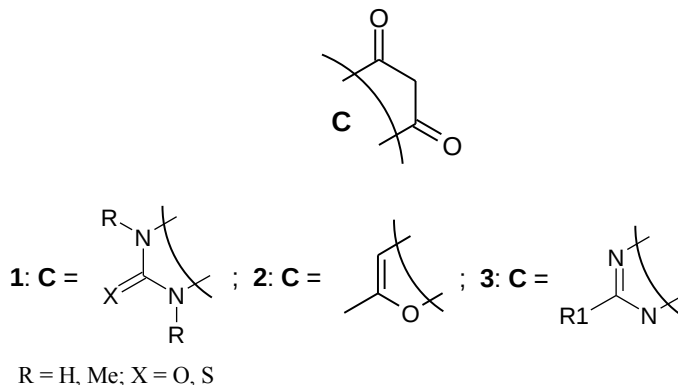
В.В. Диденко, И.В. Леденёва, Х.С. Шихалиев

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБОНИЛСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ ПИРАЗОЛО[1,5-*C*][1,2,4]ТРИАЗИНОВ

Сочетание пиразол-5-дiazониевых солей и алифатических метиленактивных соединений широко используется для построения системы пиразоло[1,5-*c*][1,2,4]триази́на [1, 2]. Ранее мы сообщали об успешном введении в эту реакцию алициклических

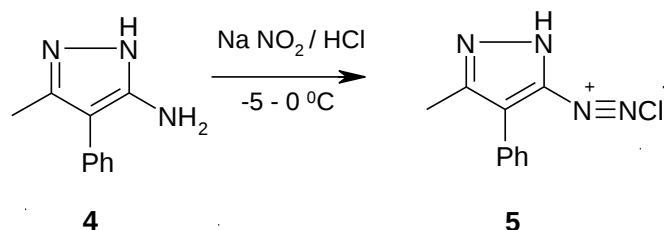
соединений [3, 4]. В продолжение исследований нами было изучено азосочетание соли пиразол-5-диазония с гетероциклическими азокомпонентами, содержащими карбонильные группы: барбитуровой (**1**: R=H, X=O), *N,N'*-диметилбарбитуровой (**1**: R=Me, X=O), тиобарбитуровой (**1**: R=H, X=S) и триацетовой (**2**) кислотами, а также производными пиримидиндиона-4,6 (**3**) (схема 1).

Схема 1



Хлорид 3-метил-4-фенилпиразол-5-диазония (**5**) был получен по стандартной методике диазотированием 3-метил-4-фенил-1*H*-5-аминопиразола (**4**):

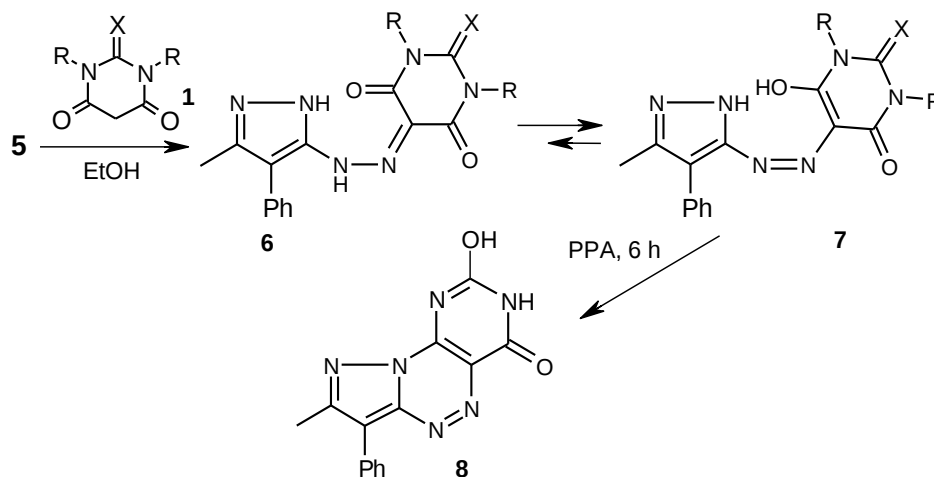
Схема 2



Свежеполученная диазосоль вводилась в спиртовой раствор метиленактивного соединения в присутствии насыщенного раствора ацетата натрия в качестве буфера.

Взаимодействие барбитуровых и тиобарбитуровой кислот с солью (**5**) представлено на схеме 3. Азосочетание протекает с образованием яркоокрашенных продуктов. Анализ ЯМР ^1H спектров показал, что они существуют в енольной азо-таутомерной форме (**7**), а не в форме гидразонов (**6**). В слабых полях наблюдается единственный сигнал протона в области δ 14.40 – 14.60 м.д. На основании литературных данных мы отнесли его к NH-протону пиразольного цикла. Сильно уширенный вследствие протонного обмена с водой сигнал гидроксильной группы лежит в области δ 3.50 – 4.00 м.д.

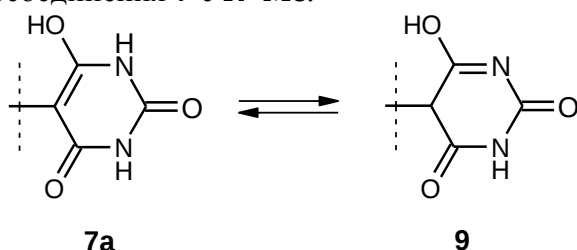
Схема 3



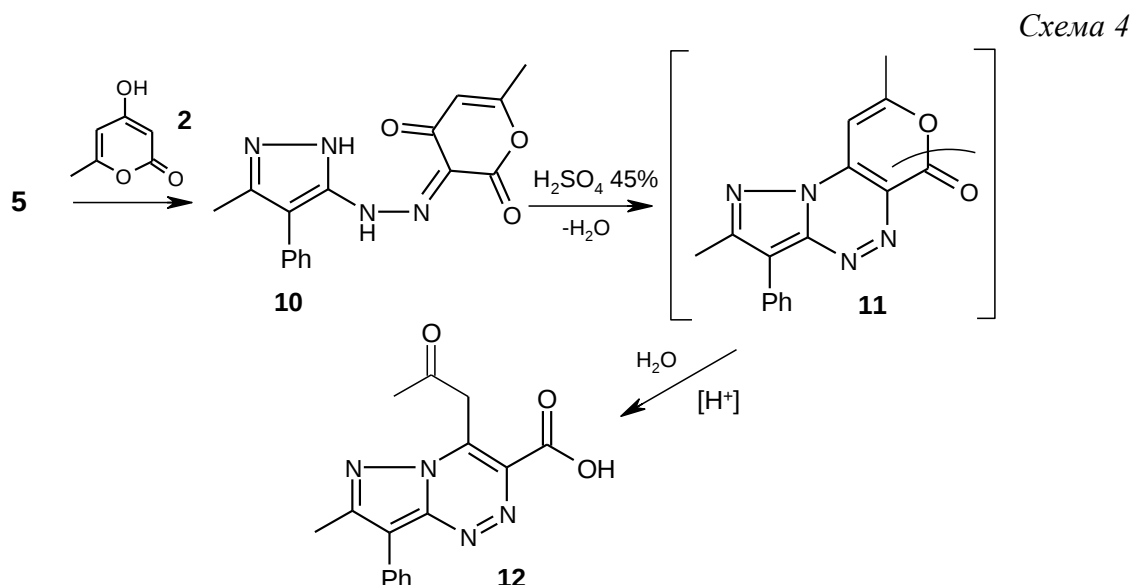
Попытки осуществить синтез пиразоло[1,5-с][1,2,4]триазинов привели к следующим результатам. Гетероциклизацию производных *N,N'*-диметилбарбитуровой и тиобарбитуровой кислот в различных условиях осуществить не удалось. Подобное поведение является следствием пассивности амидного карбонила в реакциях циклоконденсации. Однако единственный метод – многочасовое нагревание азосоединения **7** (R=H, X=O) в полифосфорной кислоте (PPA) при 130-140 °С – позволил получить целевой продукт – 2-гидрокси-8-метил-7-фенил-3,4-дигидропиразоло[5,1-с]пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазин-4-он (**8**).

В ЯМР ^1H спектре **8** отсутствует сигнал NH-атома пиразола и регистрируется сигнал аналогичного протона пиримидинового цикла в более сильном поле (δ 11.80 м.д.). Сильно уширенный сигнал воды в области δ 3.30-3.80 м.д. указывает на наличие гидроксильной группы. В пользу образования соединения **8** свидетельствуют также данные масс-спектрометрии и элементного анализа.

Возможность проведения циклизации производного барбитуровой кислоты, по-видимому, связана с образованием дополнительной лактимной таутомерной формы **9**, что исключается для азосоединения **7** с R=Me:

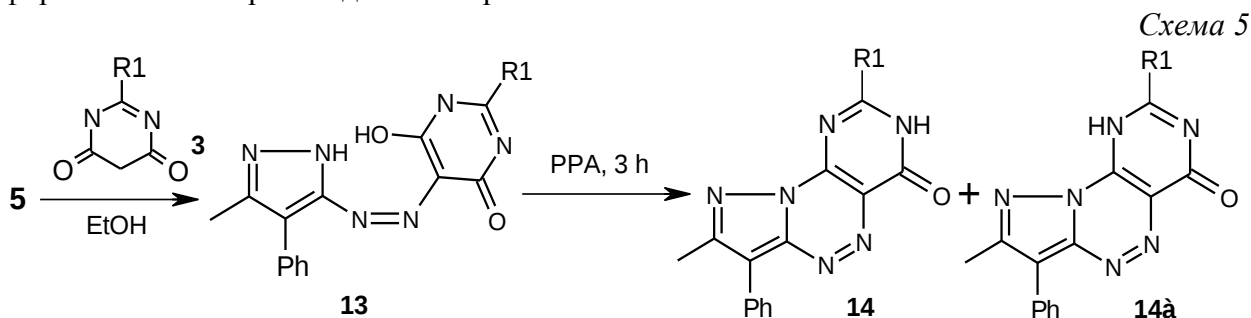


Взаимодействие соли пиразолдiazония с триацетовой кислотой (4-гидрокси-6-метил-2-пирон) **2** проходило несколько иным образом. При циклоконденсации полученного гидразона **10** ожидаемый пиразолотриазин **11** выделен не был. Спектроскопия ЯМР ^1H , масс-спектрометрия, а также данные элементного анализа продукта свидетельствовали в пользу структуры **12** (схема 4). Очевидно, в условиях циклизации (разбавленная серная кислота или ледяная уксусная кислота с безводным ацетатом натрия) происходит рециклизация лактонного цикла. Присоединение фрагментов воды приводит к малорастворимой 7-метил-4-(2-оксипропил)-8-фенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбоновой кислоте (**12**).



В спектре ЯМР ^1H наблюдаются дублеты двух протонов метиленовой группы при 3.05 и 3.24 м.д., а также наличие сигнала протона карбоксильной группировки в сильнополюсной для него области (δ 8.28 м.д.). По нашему мнению, экранирование может быть связано с магнитно-анизотропным эффектом кетонной группы.

При использовании в качестве метиленактивной азокомпоненты производных пириимидиона-4,6 (**3**) аналогично были получены азосоединения **13**, которые подвергаются циклизации в пиразолотриазины **14** (схема 5). Данные анализа показывают, что полученные продукты существуют в виде смеси двух таутомерных форм **14** и **14a** с преобладанием первой.



Таким образом, приведённые нами примеры синтеза ранее не описанных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов показывают перспективность использования гетероциклических карбонилсодержащих соединений в качестве азокомпоненты в превращениях с пиразолдiazониевыми солями. Эти конденсированные гетероциклы представляют интерес в поиске биологически активных соединений.

Литература

1. Gray E.J., Stevens M.F.G., Tennant G., Vevers R.G.S. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I., 1976. №14. P. 1496-1500.
2. Дорн Г. ХГС. 1981. №1. С.3-14.
3. Диденко В.В., Воронкова В.А., Шихалиев Х.С. «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии»: сб. науч. тр., VI Всероссийской конференции молодых учёных, Саратов, июнь 2007 г. Саратов, 2007. С. 91.
4. Диденко В.В., Воронкова В.А., Крыльский Д.В., Шихалиев Х.С. Вестник ВГУ. Сер. Химия, Биология, Фармация, 2007. №2. С. 24-28.

Воронежский государственный университет, Воронеж,

e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

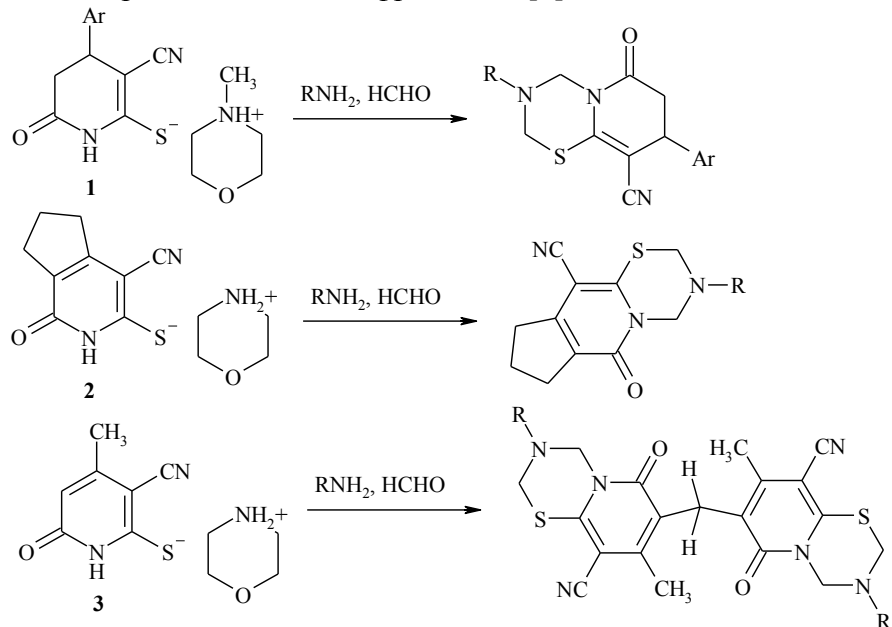
В.В. Доценко, К.А. Фролов, С.Г. Кривоколыско, В.П. Литвинов

РЕАКЦИЯ МАННИХА В РЯДУ ТИОЛАКТАМОВ И РОДСТВЕННЫХ S,N-БИНУКЛЕОФИЛЬНЫХ СУБСТРАТОВ – НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ БИЦИКЛИЧЕСКИХ И КОНДЕНСИРОВАННЫХ АЗОЛОВ И АЗИНОВ

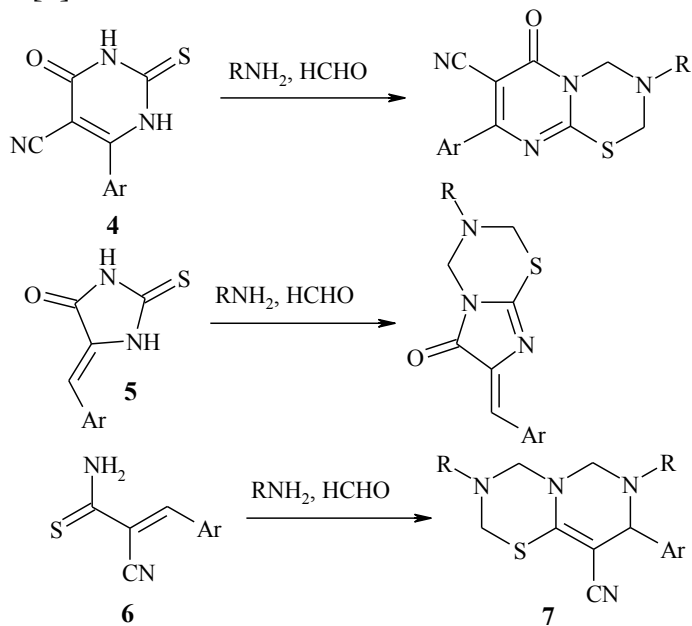
Аминометилирование нуклеофильных субстратов под действием аминов и HCHO (реакция Манниха) является одним из наиболее удобных методов образования C–X связи (X = N, C, S, O, P) и занимает весомое место в арсенале синтетической химии (см., например, [1-3]). В значительной мере возможности данной реакции получили реализацию в синтезе гетероциклических соединений. В связи с нашим интересом к химии S,N-содержащих гетероциклов, мы изучили поведение ряда S,N-бинуклеофильных реагентов (3-цианопиридин-2-тиолатов и родственных тиолактамов, арилидентииогидантоинов, тиюрацилов) в условиях аминометилирования по Манниху.

Изучение действия влияющих факторов и строения продуктов реакций позволило выявить следующие общие закономерности аминотилирования тиолактамов и родственных соединений:

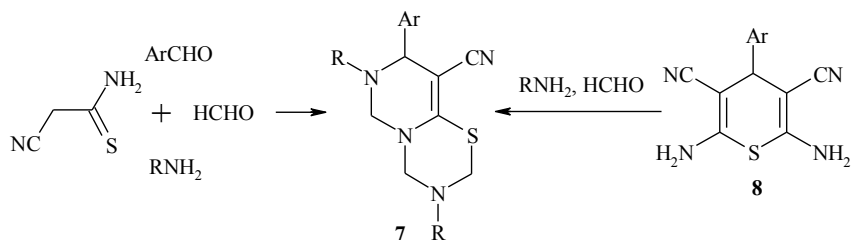
В общем случае продуктами аминотилирования циклических S,N-бинуклеофильных субстратов являются производные 1,3,5-тиадиазина. Так, производные 1,3,5-тиадиазина получены в результате реакции Манниха с пиридин-2-тиолатами **1-3** [4-6], тиюрацилами **4** [7], арилметилендитиогидантоинов **5** [8]. При этом в случае соединения **3** реакция сопровождается Клоевенегел-типе конденсацией с образованием 3,3'-дипиридилметанового фрагмента [6].



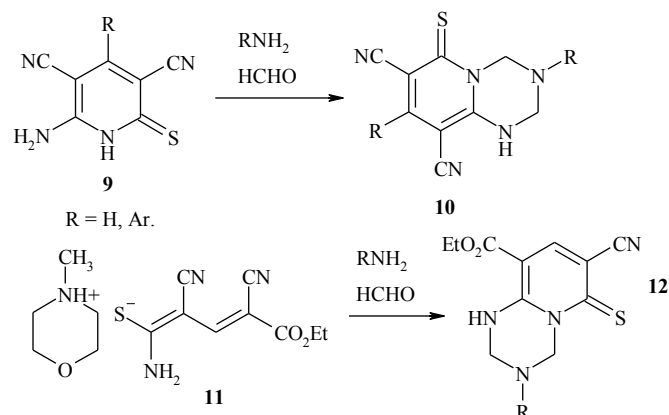
Аминотилирование арилметиленцианотиоацетамидов **6** в аналогичных условиях приводит, в результате каскадного процесса, к производным пиримидо[6,1-b][1,3,5]тиадиазина **7** [9].



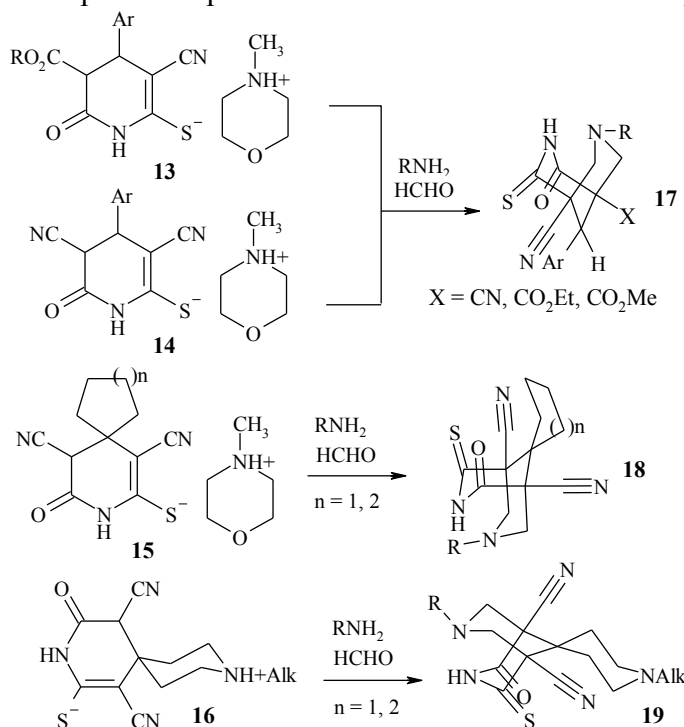
Соединения **7** также были получены альтернативным путем – поликомпонентной конденсацией альдегидов, цианотиоацетамида, формальдегида и первичных аминов, а также рециклизацией 2,6-диамино-4-арил-4*H*-тиопиран-3,5-дикарбонитрилов **8** в присутствии системы RNH₂ – HCHO [10]:



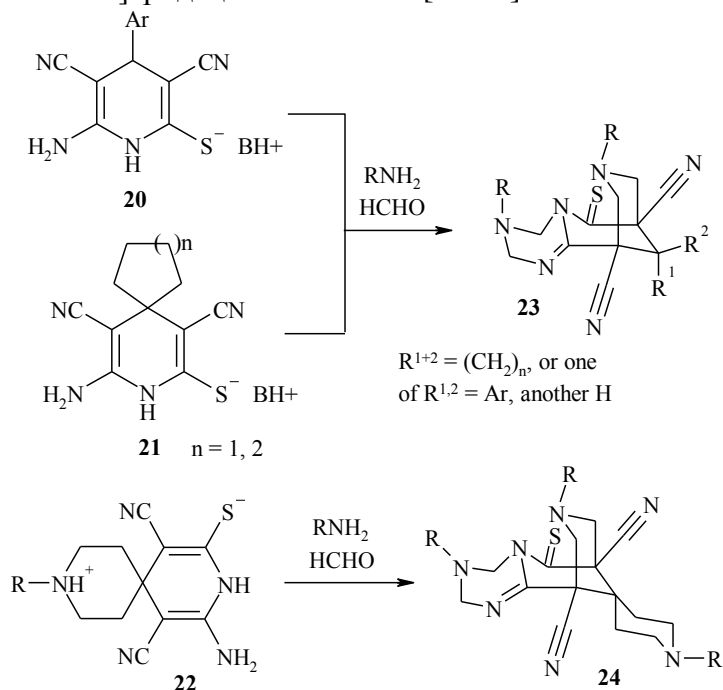
Наличие в структуре молекулы азина $\text{C}(2)\text{NH}_2$ -группы существенным образом определяет ход реакции – в этом случае предпочтительным направлением является *N,N*-диаминометилирование и образование пергидро-1,3,5-триазинового цикла. Таким образом, из 6-амино-2-тиоксопиримидин-3,5-дикарбонитрилов **9** были получены ряды пиридо-1,3,5-триазинов **10** [11]. Аналогичным образом, в условиях реакции Манниха функционально замещенный бутадиентиолат **11** подвергается спонтанной гетероциклизации, с последующим двойным аминотетилированием до пиридо-1,3,5-триазинов **12** [12].



В случае частично гидрированных производных 2-тиоксопиримидин-3,5-дикарбоновых кислот **13–16**, имеющих 4 нуклеофильных центра – $\text{N}(1)$, S , $\text{C}(3)$ и $\text{C}(5)$, – первые два центра в условиях аминотетилирования не затрагиваются, и предпочтительным направлением реакции является $\text{C}(3),\text{C}(5)$ -диаминометилирование, приводящее к образованию биспидиновых (3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанных) структур **17–19** [13, 14], интересных с точки зрения выраженной способности к хелатообразованию.



При наличии в положении 6 аминогруппы (как, например, в случае гидрированных аналогов тиоксопиридинов **9** – тиолатов **20–22**) формирование биспидинового бицикла сопровождается параллельным N(1),C(6)NH₂-процессом и приводит в итоге к производным новой гетероциклической системы – 3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-енам **23–24** [15–19].



Введение в реакцию альтернативных формальдегиду карбонильных соединений, а также оснований Шиффа, гидробензамида или его аналогов оказалось безрезультатным.

Литература

1. Tramontini M. // *Synthesis*. 1973. P.703-775.
2. Arend M., Westermann B., Risch N. // *Angew. Chem.* 1998. Vol.37. P.1044-1070.
3. Tramontini M., Angiolini L. // *Tetrahedron*. 1990. Vol.46. No.6. P.1791-1837.
4. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Литвинов В.П. // *ДАН*. 2003. Т.389. №6. С.763-767.
6. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // *Monatsh. Chem.* 2008. Vol.139. No.3. P.271-275.
7. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // *Monatsh. Chem.* 2008. *in print*
8. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Русанов Э.Б., Литвинов В.П. // *Изв АН. Сер. Хим.* 2007. Т.56. №7. С.1384-1387.
9. Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // *Изв АН. Сер. Хим.* 2005. №9. С.2158-2160.
10. Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chernega A.N., Litvinov V.P. // *Monatsh. Chem.* 2006. Vol.137. No.8. P.1089-1098.
11. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // *Изв АН. Сер. Хим.* 2007. Т.56. №7. С.1420-1422.
12. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // *ХГС*. 2007. №4. С.621-622.
13. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Русанов Э.Б., Гутов А.В., Литвинов В.П. // *ХГС*. 2007. №7. С.1075-1081.
14. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // *ХГС*. 2005. №11. С.1695-1696.
15. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // *Monatsh. Chem.* 2007. Vol.138. P.489-494.
16. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // *Изв АН. Сер. Хим.* 2005. №11. С.2605-2607.
17. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chernega A.N., Litvinov V.P. // *Monatsh. Chem.* 2007. Vol.138. No.1. P.35-42.

18. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // ХГС. 2007. №11. С.1709-1713.
 19. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Литвинов В.П. // Изв АН. Сер. Хим. 2007. №5. С.1014-1022.
 20. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П., Русанов Э.Б. // ДАН. 2007. Т.413. №3. С.345-349.

Лаборатория «ХимЭкс», Восточноукраинский национальный университет им. В.Даля, Луганск,
 victor_dotsenko@bigmir.net

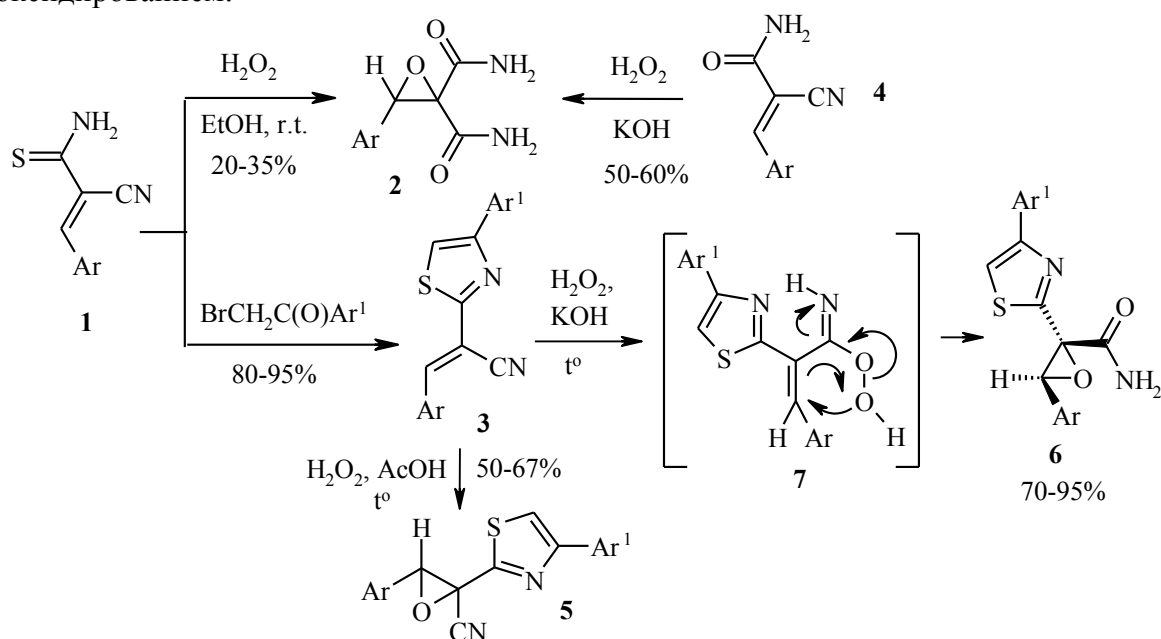
Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, Москва

В.В. Доценко, К.А. Фролов, С.Г. Кривоколыско, В.П.Литвинов

СИНТЕЗ ОКСИРАН-2-КАРБОКСАМИДОВ ОКИСЛЕНИЕМ 2-ЦИАНОТИОАКРИЛАМИДОВ И 2-ТИАЗОЛИЛАКРИЛОНИТРИЛОВ ПО РАДЗИШЕВСКОМУ

Исследовано поведение производных цианотиоацетамида (арилметиленициано-тиоацетамидов **1**, тиазолилакрилонитрилов **3**) в условиях пероксидного эпексидирования–окислительного гидролиза нитрилов по Радзишевскому. Установлено, что тиоамиды **1** реагируют с перекисью водорода независимо наличия основания с образованием оксирандиамидов **2** с низкими выходами [1]. Соединения **2** получены встречным методом из арилметиленицианоацетамидов **4**. Строение соединения **2** подтверждено данными РСА (рис. 1).

2-(Тиазол-2-ил)акрилонитрилы типа **3** эпексидируются, в зависимости от условий, с сохранением нитрильной функции или, в основной среде, с гидролизом по Радзишевскому до соответствующих амидов. Так, из 2-(тиазол-2-ил)акрилонитрилов **3** при окислении системой H_2O_2 – AcOH , образуются оксиран-2-карбонитрилы **5**, тогда как в присутствии KOH в водно-спиртовой среде – оксиран-2-карбоксамиды **6** [2]. Реакция носит диастереоселективный характер, что подтверждено данным ^1H ЯМР-спектроскопии и РСА (рис. 2) [3]. Предполагаемый механизм включает первоначальную атаку цианогруппы гидропероксид-анионом, приводящую к образованию пероксикарбиминовой кислоты **7**, с последующим внутримолекулярным эпексидированием:



Окисление нитрилов **8**, имеющих диеновый фрагмент, протекает региоселективно и приводит к замещенным 3-стирилоксиран-2-карбоксидам **9** с умеренными выходами [2]. Циклоалкилиденацетонитрилы **10** в условиях реакции Радзишевского дают ожидаемые спирооксираны **11**:

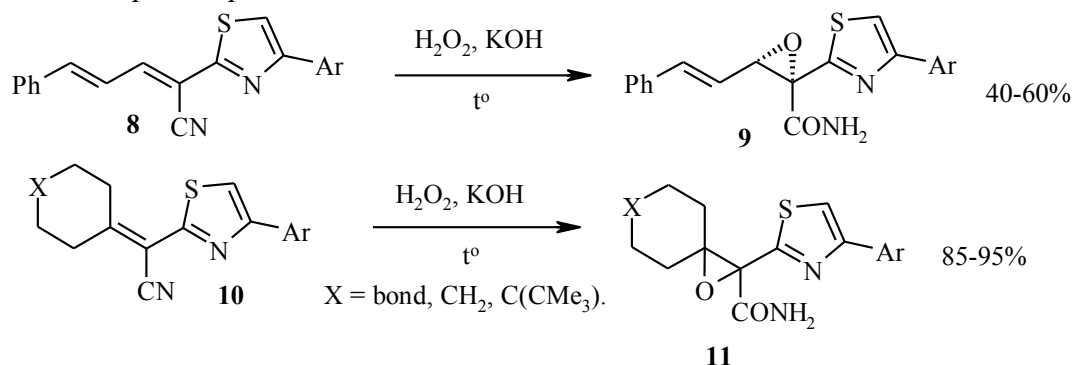


Рис.1. Общий вид молекулы соединения **2** (Ar = 4-ClC₆H₄).

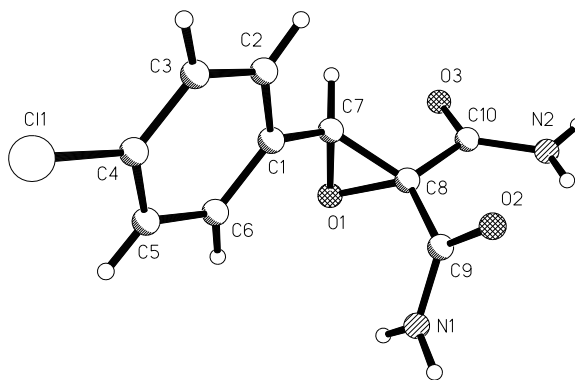
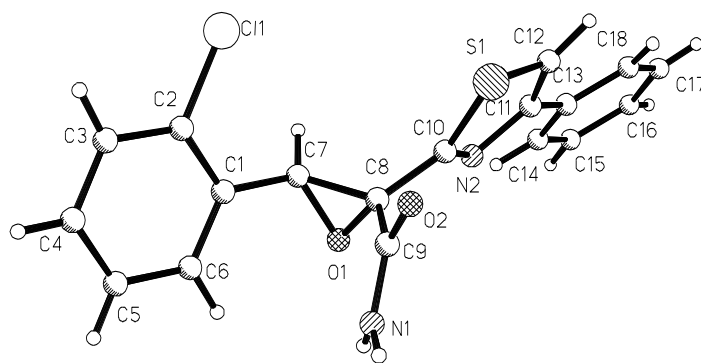


Рис. 2. Общий вид молекулы **6** (Ar = 2-ClC₆H₄; Ar¹ = Ph).



Литература

1. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Русанов Э.Б., Гутов А.В., Литвинов В.П. // Изв. АН Сер. Хим. 2007. №7. С.1417-1419.
2. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // Изв. АН Сер. Хим. 2005. №10. С.2319-2322.
3. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П., Гутов А.В. // ДАН. 2007. Т.412. №2. С.29-32.

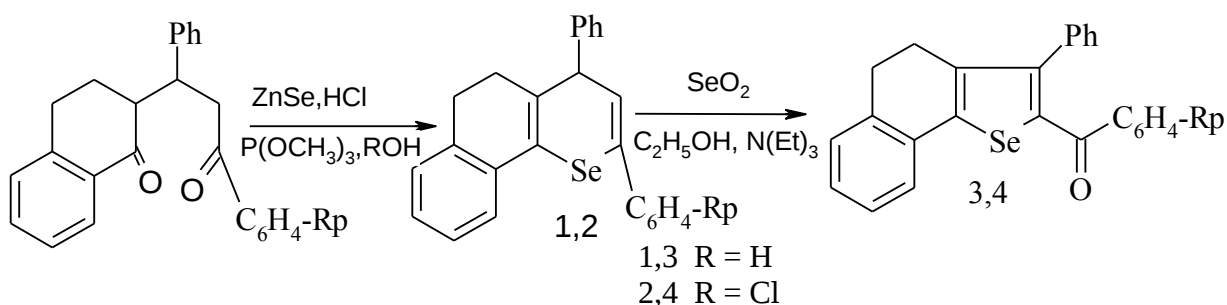
Лаборатория «ХимЭкс», Восточноукраинский национальный университет им. В.Даля, Луганск,
victor_dotsenko@bigmir.net

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, Москва

ПРОПАНОНИЛТЕТРАГИДРОНАФТАЛИНОНЫ В СИНТЕЗЕ АРОИЛСЕЛЕНОФЕНОВ

Ранее нами сообщалось об образовании ароилселенофенов при анализе солей бензодигидроселенохромилия на хроматографической колонке при 280⁰С [1]. Представлялось актуальным провести их препаративный синтез на основе бензодигидроселенохроменов, выделяемых из соответствующих пропанонилтетрагидронафталинонов в реакциях *in situ* при действии селеноводорода.

Реакцию осуществляли окислением субстратов 1,2 диоксидом селена в среде этанола в присутствии триэтиламина, пассивирующем процесс глубокого окисления. В результате были получены ароилселенофены 3,4 с выходами 91, 96% соответственно.



Структура полученных соединений доказывалась при помощи ЯМР ¹H спектроскопии и ГХ/МС анализа. Анализ реакционной смеси указывал на высокую селективность процесса (рис. 1-4). Масс-спектры полученных соединений содержали шесть сигналов молекулярного иона для соединения 3 и восемь сигналов молекулярного иона для соединения 4. При этом соотношение интенсивностей сигналов находилось в точном соответствии с содержанием изотопов селена и хлора в природе. На основании полученных данных было рассчитано содержание элементов в исследуемых соединениях.

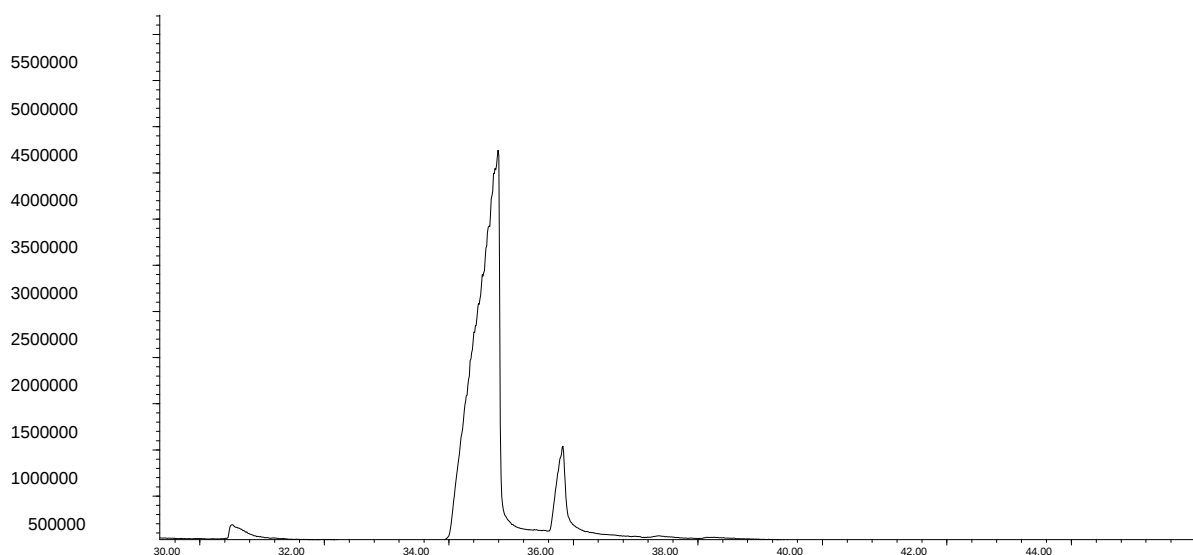


Рисунок 1. Хроматограмма соединения 3.

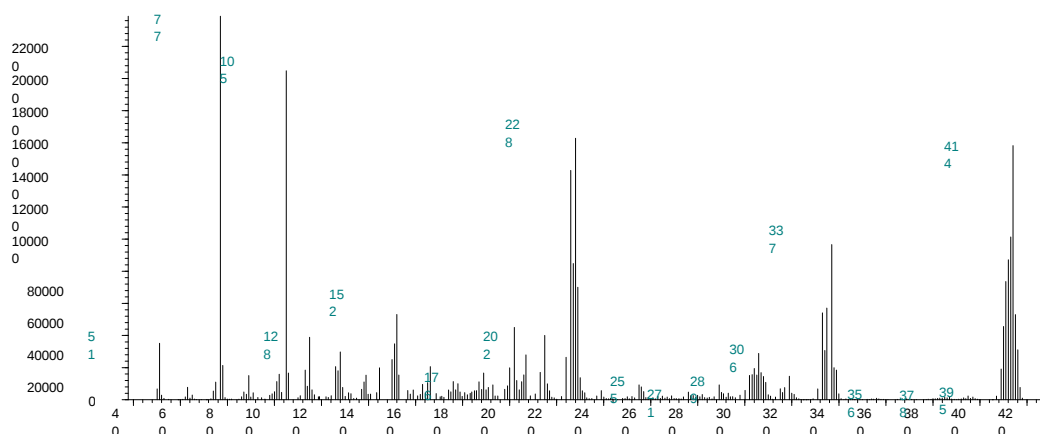


Рисунок 2. Масс-спектр соединения 3.

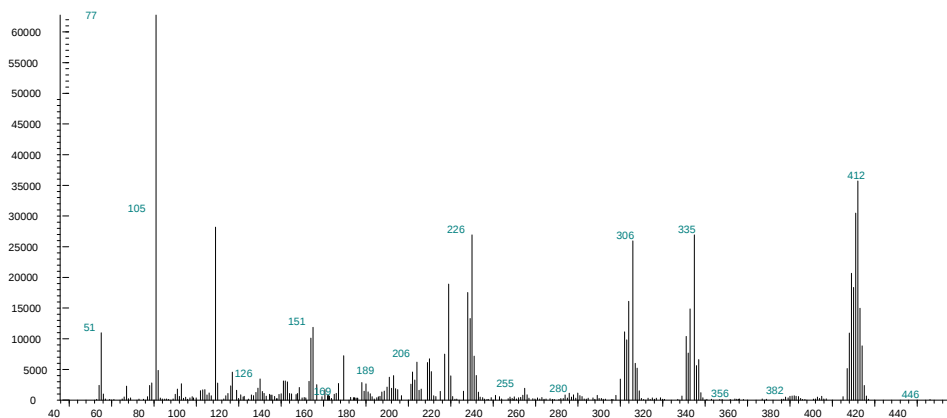


Рисунок 3. Масс-спектр соединения 5.

Следует отметить, что одновременно с ароилселенофеном 3 ($m/z = 414$), происходит образование незначительного количества продукта дегидрирования 5 по алициклическому фрагменту молекулы ($m/z = 412$).

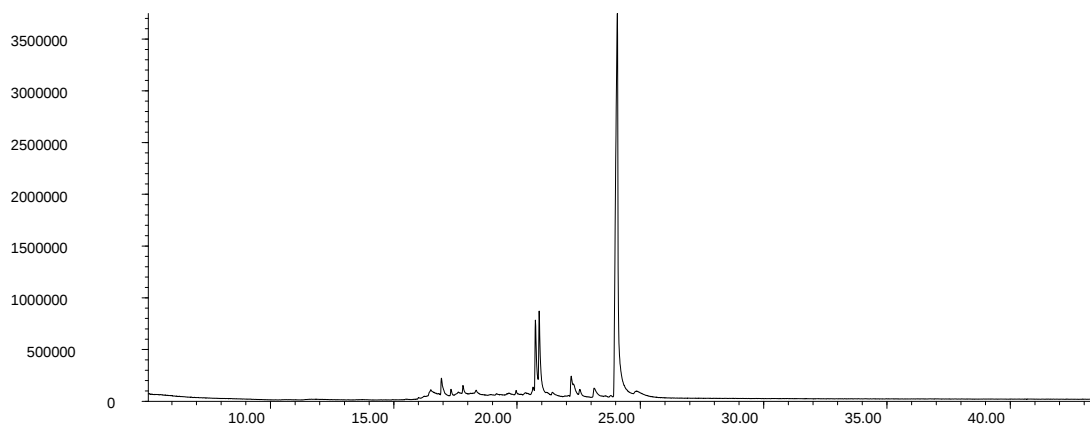


Рисунок 4. Хроматограмма соединения 4.

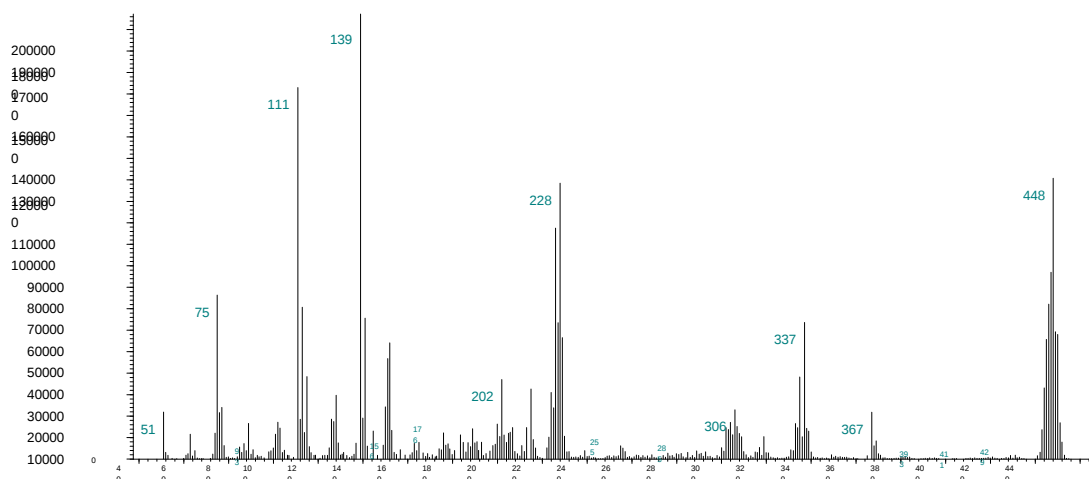
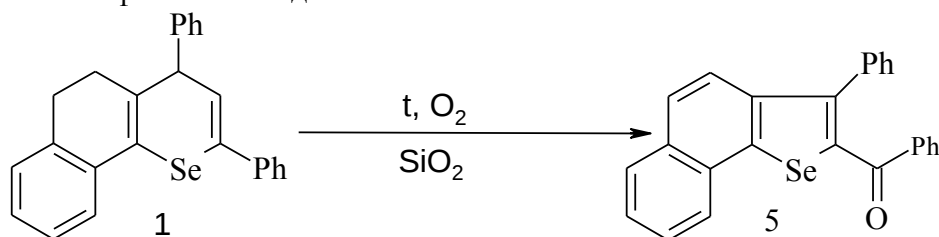


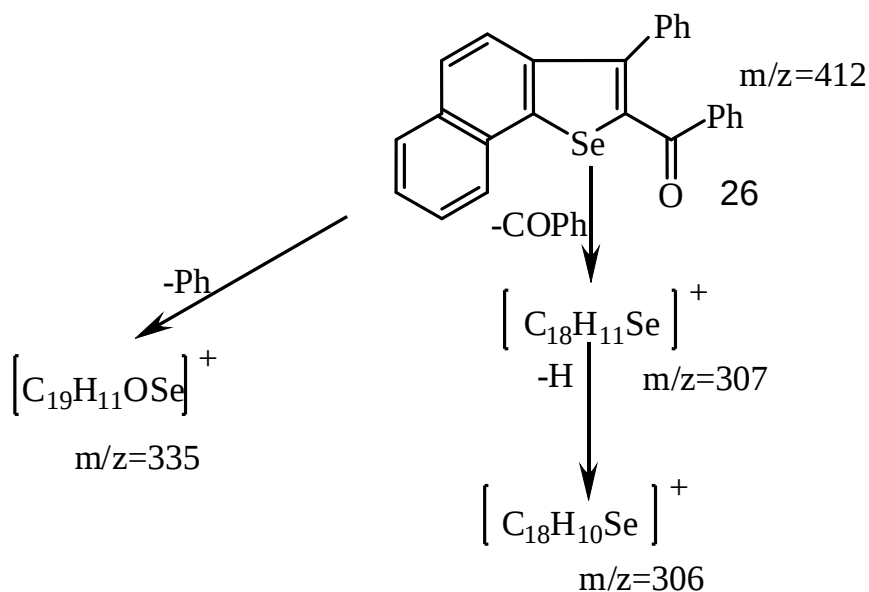
Рисунок 5. Масс-спектр соединения 4.

Известен препаративный метод синтеза селенофенов на основе перхлоратов селенопирилия, которые подвергаются термолизу на адсорбенте при 300°C [2]. Термолиз бензодигидроселенохроменов, нанесенных на адсорбент, ранее не осуществлялся.

Нами показано, что бензодигидроселенохромен 1 преобразуется при температуре 200-220°C в селенофен 5 с выходом 85%.



При этом ГХ/МС анализ реакционной смеси показал наличие 89 % соединения 5 ($m/z = 412$). Предложена фрагментация молекулярного иона для последнего:



Учитывая, что при хроматографическом анализе бензоилселенофена 3 при температуре 280°C не имеет место ароматизация алициклического конденсированного

фрагмента, можно полагать, что преобразование бензодигидроселенохромена 1 в бензоилселенофен 3 происходит в процессе термического окисления.

Таким образом, нами обнаружены новые реакции бензодигидроселенохроменов, сопровождающиеся сужением гетероциклического фрагмента, конкурирующего при окислении на силикагеле с ароматизацией алициклического фрагмента.

Литература

1. Федотова О.В., Древко Я.Б. // Известия вузов (Химия и химическая технология). Т.50. № 6. 2007. С.90-93.
2. Древко Б.И., Сучкова Е.В., Баранчикова Г.А., Мандыч В.Г. // Изв. Акад. наук, серия химическая. № 10. 2006. С.1800-1801.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №06-03-32667а).

Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского, Саратов, drevko777@mail.ru

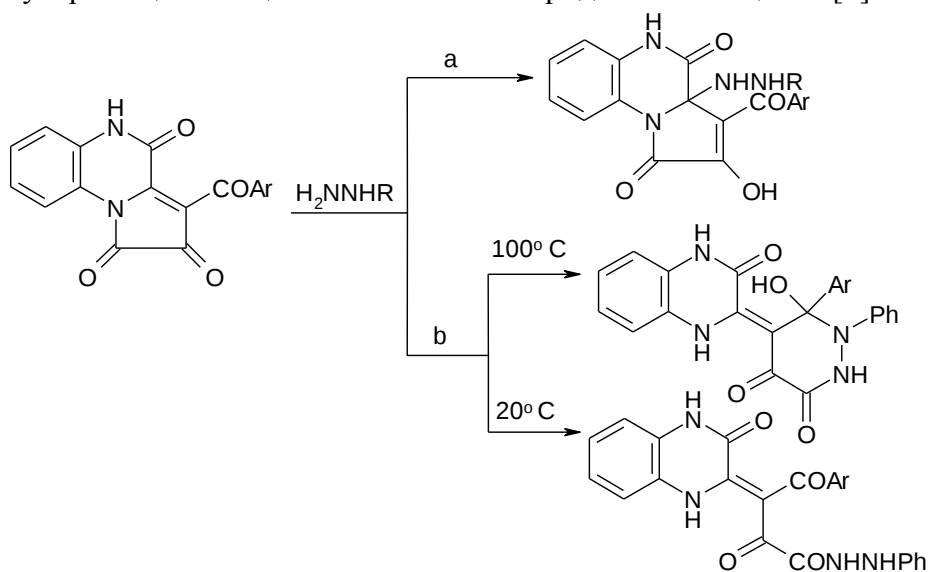
Р.О. Дыренков, М.Л. Клинина, И.В. Машевская, А.Н. Масливец

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-АРОИЛПИРРОЛО[2,1-*a*]ХИНОКСАЛИН-1,2,4-ТРИОНОВ С АРОИЛГИДРАЗИНАМИ

В отличие от взаимодействия гетерено[*a*]пиррол-2,3-дионов с 1,4- и 1,3-бинуклеофильными реагентами, их реакции с 1,2-бинуклеофилами малоизучены.

Известно, что 1-незамещенный и 1-фенил-5,5-диметил-2,3,5-тетрагидропирроло[5,1-*a*]изохинолин-2,3-дионы реагируют с фенилгидразином карбонильной группой в положении 3 пирролдионного цикла с образованием соответствующих 3-гидразонов, существующих в форме (*Z*)-изомеров [1,2].

В отличие от них, 3-ароилпирроло[2,1-*a*]хиноксалин-1,2,4-трионы (1*H*-пиррол-2,3-дионы, конденсированные стороной [*a*] с 1,4-хиноксалоновым фрагментом), реагируют с фенилгидразином и 2,4-динитрофенилгидразином с образованием продуктов присоединения первичной аминогруппы реагента к атому углерода C^{3a} и продукта присоединения первичной аминогруппы реагента к атому углерода C¹ с дальнейшим раскрытием пирролдионного цикла, причем для второго продукта возможна внутримолекулярная циклизация с замыканием пиридазинового цикла [3].

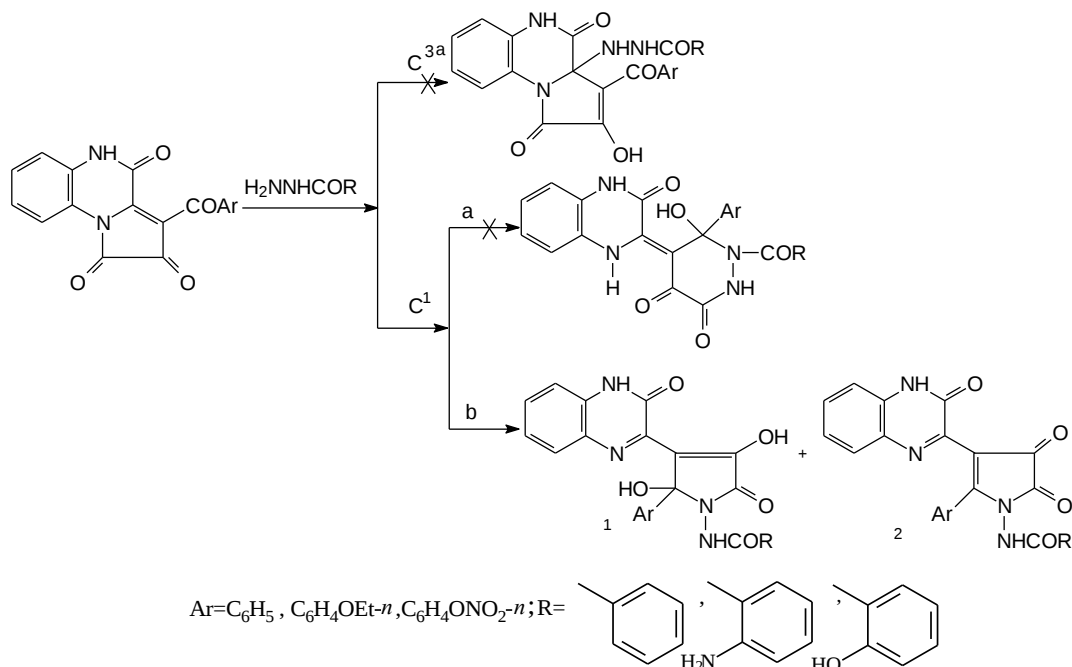


Ar = Ph, C₆H₄Me-*n*, C₆H₄F-*n*, C₆H₄NO₂-*n*; R = Ph, C₆H₃(NO₂)₂-2,4

Результаты квантово-химических расчетов нуклеофильного присоединения фенилгидразина к пирролохиноксалинтрионам показали корреляцию с экспериментальными данными, а именно: процесс осуществляется по пути присоединения первичной аминогруппы фенилгидразина по двум конкурирующим направлениям – к атомам углерода C^{3a} и C^1 , остальные возможные направления первоначального нуклеофильного присоединения не реализуются.

В продолжение вышеописанных исследований мы изучили реакции этих пирролохиноксалинтрионов с ароилгидразинами и в аналогичных условиях предполагали аналогичное протекание взаимодействия.

При взаимодействии 3-ароилпирроло[2,1-*a*]хиноксалин-1,2,4-трионов с гидразидами бензойной, салициловой и антраниловой кислот образуются продукты присоединения первичной аминогруппы реагента к атому углерода C^1 с дальнейшим раскрытием пирролдионного цикла, однако на следующей стадии взаимодействия происходит внутримолекулярная циклизация иного, чем описано выше, типа с образованием (*S*)-*N*-(2,4-дигидрокси-5-оксо-3-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-2-арил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)бензамидов (1). В качестве минорных образуются, вероятно, продукты их дегидратации – *N*-(2,3-диоксо-4-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-5-арил-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)бензамиды (2)



Образование соединений (1) подтверждено данными рентгеноструктурного анализа для (*S*)-*N*-(2,4-дигидрокси-5-оксо-3-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-2-фенил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)бензамида.

Результаты квантово-химических расчетов процесса нуклеофильного присоединения ароилгидразинов к пирролохиноксалинтрионам также показали корреляцию с экспериментальными данными.

Литература

1. Михайловский А.Г., Шкляев В.С. // ХГС. 1997. № 3. С.291-317.
2. Михайловский А.Г., Шкляев В.С., Игнатенко А.В., Вахрин М.И. // ХГС. 1995. № 7. С. 934.
3. Машевская И.В., Махмудов Р.Р., Александрова Г.Г., Дувалов А.В., Масливец А.Н. // Хим.-фарм. журн. 2001. Т. 35. № 2. С. 11-13).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 07-03-96036, 08-03-01032).

Пермский государственный университет, Пермь, koh2@psu.ru

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРИЛ(ГЕТАРИЛ)МЕТИЛЕНЦИКЛАНОНОВ С ДИНИТРИЛОМ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

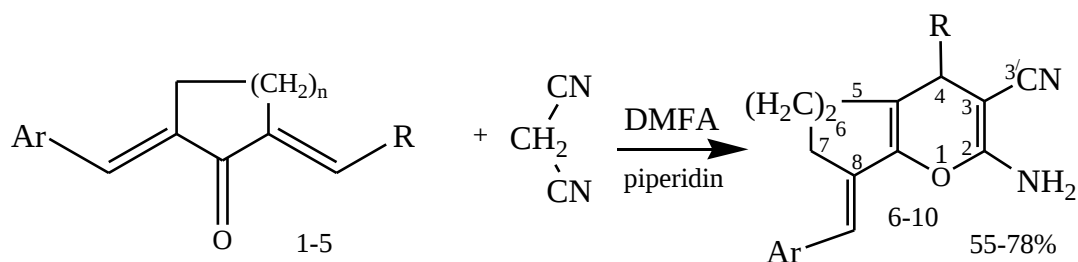
Диарил(гетарил)метиленцикланоны несимметричного строения являются перспективными и простыми в получении соединениями. Внимание к ним с позиций теоретической и экспериментальной органической химии определяется структурными особенностями и возможностью получения на их основе разнообразных гетероциклических соединений в том числе и с практически полезными свойствами. Реакции соединений указанного типа с азотсодержащими реагентами к настоящему времени достаточно хорошо изучены [1]. В значительно меньшей степени представлены реакции с С-нуклеофилами (ацетилацетон, ацетоуксусный эфир) [2,3].

В настоящей работе приведены новые данные по изучению реакций кросс-сопряжённых диеноновых производных цикlopентанона и циклогексанона с С-нуклеофильным реагентом, в качестве которого был выбран динитрил малоновой кислоты.

Исходными соединениями служили диеноны несимметричного (1, 2, 3, 4) и симметричного (5) строения, сочетающие в своей структуре гетарильные и арильные (с электронодонорными и электроноакцепторными группами) заместители, и различающихся размерами алицикла (C₅, C₆).

Реакции диенонов 1 – 5 с динитрилом малоновой кислоты проводились в ДМФА при соотношении реагентов-халкон:динитрил малоновой кислоты 1:3, в качестве катализатора был использован пиперидин.

При этом были получены ранее неизвестные продукты О-гетероциклизации тетрагидрохромены (6-10) и цикlopентапиран (9), с выходами 55-78%.



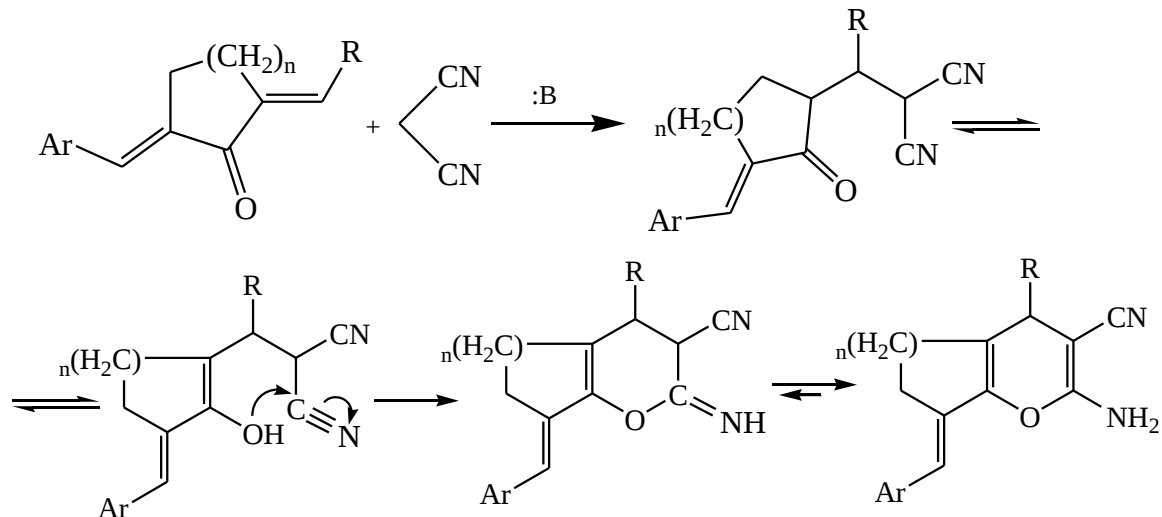
$n=2$, Ar=Fu: R=Ph (1, 6), 4-OMeC₆H₄ (2, 7), 3-NO₂C₆H₄ (3, 8);

Ar=Fu: R=Ph (4, 9) ($n=1$); Ar=4-OMeC₆H₄: R=4-OMeC₆H₄ (5, 10);

Состав и строение полученных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК и ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектроскопии. В ИК-спектрах соединений 6-10 имеются полосы поглощения первичной аминогруппы (3485-3320 см⁻¹); эфирной связи, (1075-1020 см⁻¹); связи C≡N (2270-2220 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H имеются сигналы протонов бензильного типа (H₄) (3,90-3,95 м.д.), аминогруппы (4,49-4,60 м.д., уш.с.), OMe (3,79 м.д.), метиленовые группы проявляются в виде мультиплета (1,94-2,84 м.д.), фурановый цикл (6,35-6,37 м.д.).

В спектрах ЯМР ^{13}C 2-амино-8-фурилметилден-3-циано-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохромена(6) и 2-амино-8-фурилметилден-3-циано-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохромена (7), 4 и 5 сигналов имеются сигналы sp^3 -гибридных соответственно, C^5 (21,41 и 21,70 м.д.), C^6 , C^7 (26,71 и 27,15 м.д.), C^4 (43,59 и 42,79 м.д.), обнаружены сигналы 15 sp^2 -гибридных атомов углерода.

Строение цианопиранов позволило представить схему их образования:



Активированная метиленовая атакует частично положительный заряд арилметиленового атома углерода субстрата. Нуклеофильное присоединение енольной ОН-группы к связи CN приводит к продукту О-гетероциклизации.

Таким образом, нами впервые осуществлены реакции несимметричных кросс-сопряженных диенонов с динитрилом малоновой кислоты, приводящие к новым цикланохроменам.

Литература

1. А. А. Бугаев, А. Г. Голиков, А. П. Кривенько. // ХГС. 2005. № 7. С. 986-990.
2. А.А. Морозова, Н.В. Слепченков, А.Г. Голиков // Саратов, СВРХБЗ, 2005. С.69-72.
3. Морозова А.А., Антонов А.О., Мажукин А.В., Слепченков Н.В., Голиков А.Г. // Москва: Изд-во Московского ун-та, 2005.

Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, Саратов, egorovsv83@mail.ru

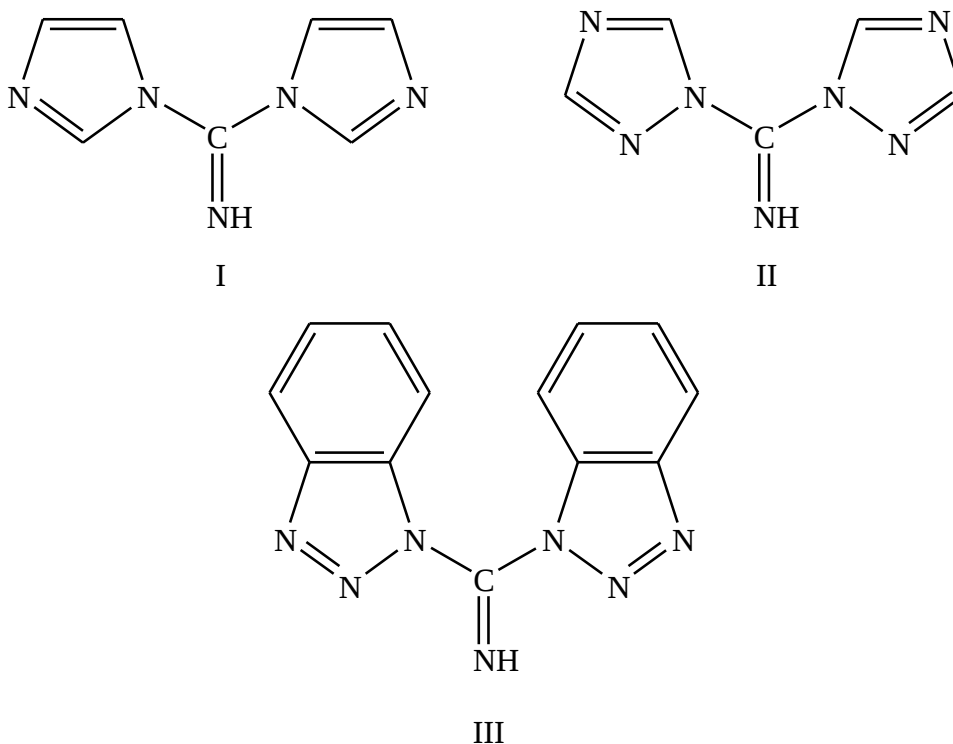
Е.С. Елисеев, П.П. Пурыгин, Ю.П. Зарубин, И.А. Салманова, Н.С. Данилова

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СИН- И АНТИ-КОНФОРМЕРОВ ДИ(1Н-АЗОЛИЛ-1)КАРБИМИНОВ

В качестве конденсирующих агентов в синтезе различных классов природных соединений и их аналогов используются 1,1'-ацилбисазолы, прежде всего содержащие карбонильную и тиокарбонильную ацильные группы [1]. Однако для соединений, содержащих карбонильную группу, необходимо проведение реакций в среде безводного апротонного полярного органического растворителя, а соединения с тиокарбонильной группой недостаточно реакционноспособны. В 1989 г. появилось сообщение, что 1-цианимидазол и ди(1Н-имидазолил-1)карбимин могут быть использованы как

конденсирующие агенты в создании фосфодиэфирной связи при синтезе олигонуклеотидов в водной среде [2]. Таким образом, ди(1*H*-азолил-1)карбимины могут быть использованы для синтеза органических соединений как конденсирующие агенты в водной и водно-органических средах.

В связи с этим нами были проведены теоретические расчеты молекул ди(1*H*-азолил-1)карбиминов (I–III) с учётом различной ориентации фрагментов гетероциклов относительно карбиминогруппы (*син*- и *анти*-), включая молекулы тех соединений, которые ещё не синтезированы.



Расчёты молекул исследуемых соединений в двух различных конформациях (*син*- и *анти*-) проводились в базисном наборе HF/6-31G* с полной оптимизацией стартовых структур в программе Gaussian 03W, визуализация полученных результатов осуществлялась в программе GaussView 3.0. Результаты расчётов приведены в таблице.

Таблица

Молекула (конформация)	$E_{\text{полн}}$, а.е. ($E_{\text{отн}}$, ккал/моль)	μ , Д	Заряды на атомах q, дол. эл.	θ , град. NC1-CN1-N1-C(N)2 (NC1-CN1-N1'-C(N)2')
Im ₂ C=NH (<i>син</i> -)	-541.35854179 (0.23)	2,93	CN1=0,844 NC1=-0,666 N1=-0,715 N1'=-0,702 HNC1=0,356	133,2 (151,3)
Im ₂ C=NH (<i>анти</i> -)	-541.35890528 (0)	1,81	CN1=0,830 NC1=-0,666 N1=-0,699 N1'=-0,710 HNC1=0,355	21,1 (38,4)

Tri ₂ C=NH (<i>син</i> -)	-573.33366774 (0)	2,20	CN1=0,850 NC1=-0,649 N1=-0,509 N1'=-0,525 HNC1=0,360	-151,7 (-131,4)
Tri ₂ C=NH (<i>анти</i> -)	-573.32947767 (2,63)	2,83	CN1=0,870 NC1=-0,611 N1=-0,547 N1'=-0,538 HNC1=0,353	138,1 (-17,9)
(BzTri) ₂ C=NH (<i>син</i> -)	-878.57075973 (0)	4,49	CN1=0,880 N1'=-0,681 NC1=-0,677 N1=-0,698 HNC1=0,361	130,8 (156,2)
(BzTri) ₂ C=NH (<i>анти</i> -)	-878.56694901 (2,39)	5,41	CN1=0,820 NC1=-0,594 N1=-0,693 N1'=-0,665 HNC1=0,376	-28,5 (-48,6)

В общем случае для молекул 1,1'-ацилбисазолов *анти*-конформеры должны быть более устойчивые, чем *син*-конформеры, но для ди(1*H*-азолил-1)карбиминов это наблюдается только в случае соединения I. Это связано с тем, что для соединений II и III наблюдается образование внутримолекулярной водородной связи между водородом карбиминогруппы и атомом азота второго положения гетероцикла, которого нет в соединении I. Аналогичная картина наблюдается и для дипольных моментов конформеров исследуемых молекул. Заряды на атомах в молекулах исследуемых соединений зависят от наличия дополнительных атомов азота в гетероцикле и конденсированного бензольного кольца. Атомы азота в положении 2 фрагментов гетероцикла снижают величину отрицательного заряда на атомах N1 и N1', а наличие бензольного фрагмента увеличивает электронную плотность на атомах азота, что подтверждает электронодонорный характер бензольного фрагмента в этих соединениях (1,1'-ацилбисазолах) [1]. Торсионные углы θ , характеризующие меру отклонения азольных фрагментов от плоскости карбиминогруппы в молекуле, по абсолютному значению сильно отличаются друг от друга вследствие несимметричности строения карбиминогруппы. Можно предположить, что при взаимодействии с различными нуклеофилами в силу их затруднённого подхода к атому углерода карбиминогруппы соединения I и III будут менее реакционноспособны, чем соединение II. Поэтому реакционная способность у ди(1*H*-азолил-1)карбиминов будет уменьшаться в ряду Tri₂C=NH > Im₂C=NH > (BzTri)₂C=NH, подобно их карбонильным аналогам [1].

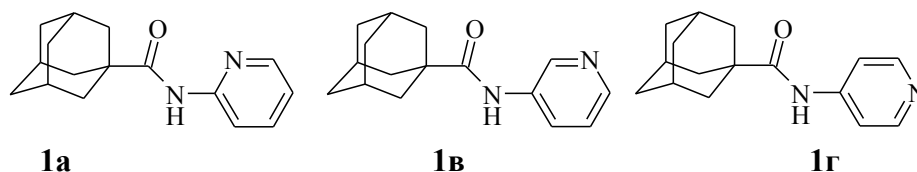
Литература

1. Staab H.A., Bauer H., Schneider K.M. // Azolides in Organic Synthesis and Biochemistry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 2002. P.9–10.
2. Ferris J.P., Huang C.-H., Hagan W.J., Jr. // Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. 1989. V.8. N 3. P.407–414.

ВЛИЯНИЕ *N*-(1-АДАМАНТИЛКАРБОКСАМИДО)- И *N*-(1-АДАМАНТИЛАЦЕТАМИДО)-ПИРИДИНОВ НА СЕРТОНИН-ИНДУЦИРОВАННУЮ АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ

Ранее было показано [1] [2], [3], [4] что объемный адамантический заместитель оказывается необходимым для увеличения сродства соединений к 5-HT₂-рецепторам тромбоцитов. Нами изучена антиагрегационная активность ряда синтезированных *N*-(пиридинил)-1-адамантанкарбоксамидов, *N*-(пиридинил)-1-адамантилацетамидов. Конечные концентрации соединений составили 0,099 мг/мл.

Вначале определяли изменение агрегирующей активности тромбоцитов при воздействии на них *N*-(пиридинил)-адамантан-1-карбоксамидов **1a**, **1в**, **1г**.



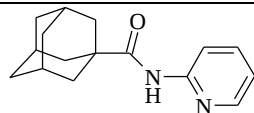
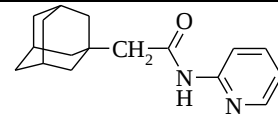
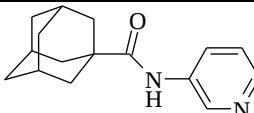
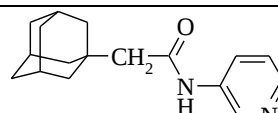
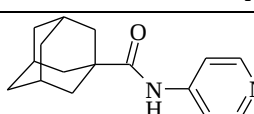
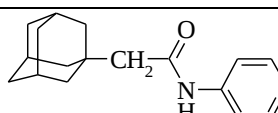
При активации агрегации серотонином через пять минут после введения производных адамантана в первые десять минут наблюдается наиболее значительное ингибирование процесса агрегации тромбоцитов, что можно объяснить конкурентным блокированием серотониновых рецепторов. Эффективная конкуренция за рецептор осуществляется в течение 20 мин тремя соединениями **1a**, **1в**, **1г**, затем она заметно снижается у производного **1г** и через 30 минут полностью исчезает.

Далее исследовали влияние *N*-(1-адамантилацетамидо)пиридинов на серотонин-индуцированную агрегацию тромбоцитов также после 5-минутного латентного периода.

Результаты исследований представлены в таблице 1 и на рис 1.

Таблица 1

Влияние производных адамантана на серотонин-индуцированную агрегацию тромбоцитов человека *in vitro*, A (усл. ед., M±m)

№	Структура соединений	Контроль	Опыт	характер действия
1a		1,40±0,06	1,13±0,02*	антагонист
2a		5,00±0,25	4,80±0,16	—
1в		1,40±0,06	1,15±0,08**	антагонист
2в		3,30±0,32	2,90±0,11	—
1г		1,40±0,06	1,48±0,08	—
2г		4,00±0,26	4,30±0,07	—

Примечание * $p < 0,01$ ** $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Адамантоильные производные 2- и 3-аминопиридина (**1a**, **1в**) достоверно проявляют свойства антагонистов серотониновых рецепторов 5HT₂-типа (рис. 1).

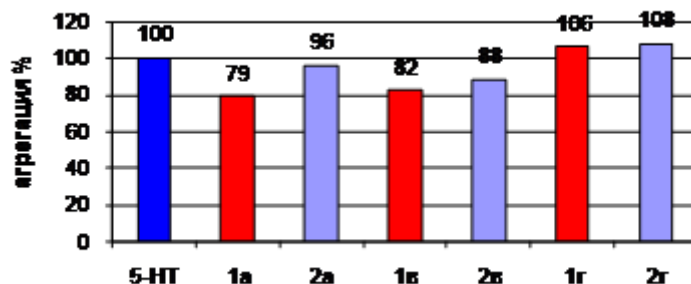


Рис 1. Влияние *N*-(1-адамантилкарбоксамидо)- и *N*-(1-адамантилацетамидо)-пиридинов на серотонин-индуцированную агрегацию тромбоцитов

Их гомологи, адамантилацетильные производные **2a–г**, проявляют активность антагонистов в меньшей степени, что, предположительно, связано с удалением адамантильного ядра от активного центра рецептора и уменьшения аффинности (рис. 1). Таким образом, среди протестированных соединений найдены 2 соединения, проявляющих свойства антагонистов при серотонин-индуцированной агрегации тромбоцитов человека *in vitro*.

N-1-Адамантоильные производные 2- и 3-аминопиридинов в концентрациях, нетоксичных для клеток, проявляют свойства антагонистов по отношению к рецепторам серотонина в мембранах тромбоцитов крови человека. Снижение интенсивности серотонин-индуцированной агрегации достоверно и достигает 18–42 %. Механизм усиливающего влияния требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Ермохин В.А. Синтез и биологическая активность адамантилпроизводных гетерофункциональных ароматических аминов и азотсодержащих гетероциклов. Автореф. дисс., Самара, 2007.
2. Fujio M., Kuroita T., Sakai Y., et al. // J Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2000. v. 10. P. 2457–2461.
3. Даниленко Г.И., Мохорт М.А. Триус Ф.П. // Хим.-фарм. журн. 1973. №10. С. 15–17.
4. Bojarski A.J., Mokrosz M.J. et al. // J. Bioorganic & Med. Chem. 2002. V.10. P. 87–95.

Самарский государственный университет, Самара, ermochin@mail.ru

Пензенский государственный педагогический университет, Пенза

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ N-(НИТРОФЕНИЛ)-АДАМАНТИЛ-1-КАРБОКСАМИДОВ И АДАМАНТИЛЗАМЕЩЕННЫХ N-(1-МЕТИЛПИРИДИНИЙ)ИОДИДОВ

Соединения, содержащие нитрогруппу, используются в качестве антибактериальных препаратов, например производные 5-нитрофурана. Для проявления высокой антимикробной активности ряда химических соединений (нитрофуранов, нитроимидазолов и хлорамфеникола, 6-нитропроизводных хинолона) нитрогруппа имеет определяющее значение [1]. Препараты с нитрогруппой — химиотерапевтические средства с широким антимикробным спектром действия в отношении достаточно широкого спектра аэробных бактерий. Причем часто противомикробными свойствами обладают только соединения, содержащие нитрогруппу в определенном положении, например в положении 5 фуранового цикла [2,3]. Результаты изучения чувствительности музейных штаммов бактерий подтверждают важное свойство класса нитросодержащих антимикробных препаратов даже при их длительном использовании — медленное развитие резистентности бактерий [4, 5]. Резистентность носит перекрестный характер только в пределах данного класса веществ. К тому же штаммы бактерий, устойчивые к сульфониламидам, β -лактамам, аминогликозидам, тетрациклинам, фторхинолонам остаются чувствительными к нитрофуранам.

Из литературных данных известно [6], что способностью подавлять размножение некоторых бактерий также обладает ряд производных четырехзамещенного аммония, в том числе и соли пиридиния.

В настоящей работе совместно с кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии СамГМУ определили антимикробную активность ряда синтезированных нами [7] N-(нитрофенил)-адамантил-1-карбоксамидов **1 а–д** и адамантилсодержащих метилиодидов пиридиния **2 а–д**.

Антимикробную активность соединений изучали в отношении музейных штаммов грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) и грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* (ATCC 25922).

Наличие антимикробных свойств определяли в условиях *in vitro* методом прямой диффузии в питательную среду — мясопептонный агар (МПА), предварительно засеянную тест-культурой с содержанием микробных тел $1 \cdot 10^5$ в 1 мл изотонического раствора NaCl. Соединения вносили в углубление лунок питательной среды по 25 мкл в концентрациях 1 мг/мл в диметилсульфоксиде. Оценку результатов чувствительности к соединениям осуществляли путем измерения диаметра зоны задержки роста (ДЗР) микроорганизмов вокруг лунки (с точностью ± 1 мм).

Результаты представлены в таблице 1, где показаны зоны задержки роста микроорганизмов.

Таблица 1.

Антимикробная активность *N*-(нитрофенил)-адамантил-1-карбоксамидов, *N*-адамантоил-, *N*-адамантилацетил- и *O*-адамантоилпроизводных 1-метилпиридиния

№ соедин.	Структурная формула	Диаметр зоны задержки роста (мм)	
		<i>St. aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
5-НОК		15,0±1,2	10,0±0,3
1а		8,0±0,2	0
1б		0	8,0±1,0
1в		18,0±0,2	14,0±0,1
1г		16,0±0,7	15,0±0,5
1д		7,0±0,4	0
2а		3,0±0,2	2,0±0,1
2б		1,0±0,1	0
2в		16,0±0,2	10,0±0,4
2г		6,0±0,1	11,0±0,5
2д		1,0±0,2	1,5±0,2

Нами найдена зависимость антимикробного действия адамантановых производных нитроанилинов от химической структуры. Установлено, что различия по активности и по спектру антимикробного действия зависят от положения заместителей в фенильном кольце. Среди изученных соединений наиболее выраженной активностью обладают

соединения, имеющие нитрогруппу в *пара*-положении к амидной группе: *N*-(4-нитрофенил)-адамантил-1-карбоксамида **1в** и *N*-(4-нитро-2,6-дихлорфенил)-адамантил-1-карбоксамида **1г**. Эти соединения по силе антимикробного действия превосходят антимикробный препарат 5-нитро-8-гидроксихинолин, взятый в качестве препарата сравнения, что говорит о возможности их применения в качестве антимикробных препаратов.

N-(2-Нитрофенил)-адамантил-1-карбоксамида **1а**, имеющий нитрогруппу в *орто*-положении, показал низкую антимикробную активность по отношению к грамположительным бактериям (*St. aureus*). *N*-(3-Нитрофенил)-адамантил-1-карбоксамида **1б** с нитрогруппой в *мета*-положении показал низкую антимикробную активность по отношению к грамотрицательным бактериям (*E. coli*).

Изменение структуры гетероциклического остатка также оказывает влияние на антимикробные свойства. Иодиды *N*-(1-метилпиридиний-4-ил) адамантил-1-карбоксамида **2в** и 2-(адамантил-1)-*N*-(1-метилпиридиний-4-ил)ацетамида **2г** проявляли умеренное противомикробное действие, сравнимое с действием 5-нитро-8-гидроксихинолина. Иодиды *N*-(1-метилпиридиний-3-ил)-адамантил-1-карбоксамида **2а** и 2-(адамантил-1)-*N*-(1-метил-пиридиний-3-ил)-ацетамида **2б** и иодид 1-метил-2-(адамантил-1-карбонилокси)пиридиния **2д** не обладают антимикробным действием.

На основании результатов изучения антимикробной активности можно предположить, что для ее проявления необходимо наличие метильного заместителя при атоме азота пиридинового фрагмента, находящемся в положении 4 по отношению к адамантильному фрагменту, обладающему значительной липофильностью. Это, по-видимому, способствует более легкому проникновению соединений через мембраны бактерий.

Таким образом, значения ДЗЗР и бактериостатической концентрации для четырех соединений-лидеров, которые обладают противомикробным действием, сравнимым по силе действия с 5-нитро-8-гидроксихинолином, свидетельствует о перспективности поиска антимикробных препаратов в ряду адамантилсодержащих нитросоединений и метилиодидов пиридиния.

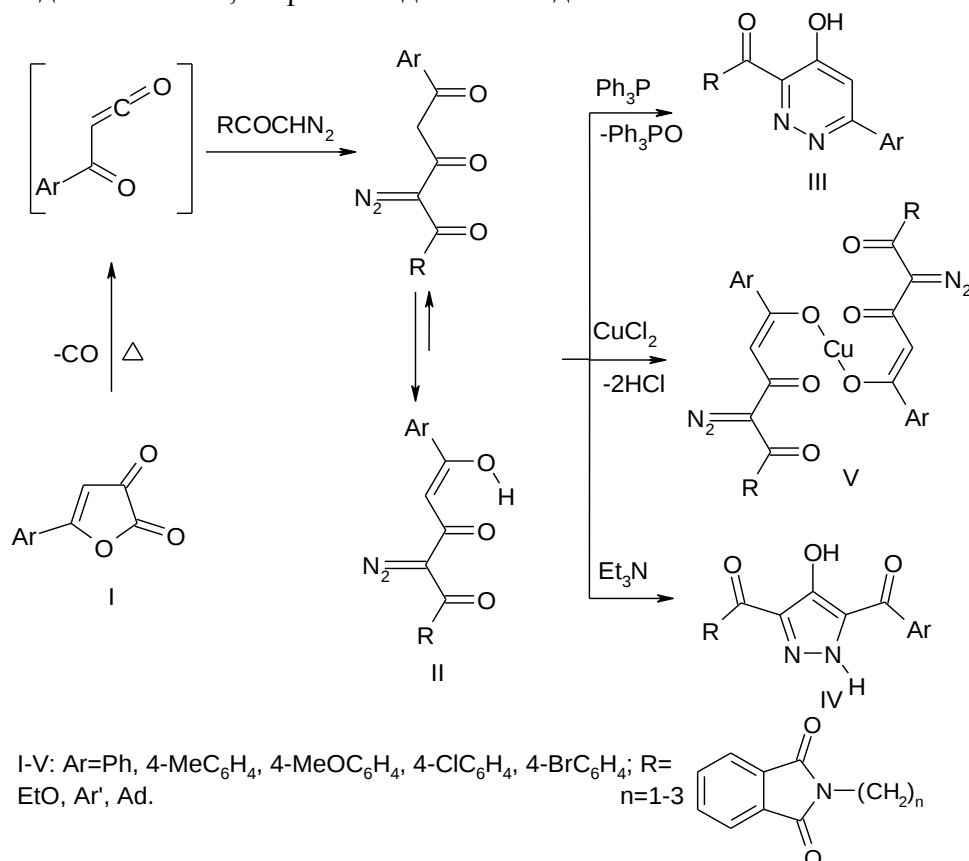
Литература

1. Левшин И.Б. Новые направления в поиске антимикробных средств в ряду производных тиазолидин-4-она и 4-хинолон-3-карбоновой кислоты. Дисс. (научный доклад) докт. фарм. наук, М., 1999
2. Блюгер А.Ф. Нитрофураны и их применение в медицине. // Рига: Изд-во. Академии наук Латвийской ССР, 1958.
3. Ed. Schnitzer, Hawking F. // Part I. Academic Press, New-York-London V. II 1964. 307–310.
4. Страчунский Л.С // Материалы международного симпозиума. М. 1999. С.29 – 32.
5. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Страчунский Л.С. и др. // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2002. 4 (4): С.337–346.
6. Даниленко Г.И. Вотяков В.И., Мохорт Н.А. и др. // Хим. фарм. журн. 1977. №6. С.70–73.
7. В.А Ермохин, Ю.П. Зарубин, П.П. Пурыгин, П. Н. Золотарев // Вестник Самарского государственного университета, естественнонаучная серия 2007, 6(56), С. 378-384.

В.В. Залесов, Н.В. Кутковая, Н.А. Пулина, Н.А. Рубцов, Р.Р. Махмудов, М.С. Денисов

СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ ПРЕВРАЩЕНИЙ 5-АРИЛ-2-ДИАЗО-1-R-1,3,5-ПЕНТАНТРИОНОВ

Ароилацетилированием диазоуксусного эфира, ароилдiazометанов, адамантаноилдiazометанов, N-фталимидоалкил- α -дiazокетон



ароилкетенами получены соответствующие 5-арил-2-дiazо-1-R-1,3,5-пентантрионы (II), которые под действием трифенилфосфина циклизуются в 6-арил-3-ацил-4-гидроксипиридазины (III), а под действием триэтиламина – в 5-ароил-3-ацил-4-гидроксипиразолы (IV). Оба направления превращений не реализуются, по крайней мере, для этил 5-арил-2-дiazо-3,5-диоксопентаноатов (II, R=EtO) после перевода их в комплексные соединения (V).

Более того, соединения (II, R=Ar¹, Ad, N-фталимидоалкил) не удается вовлечь в реакцию с фурандионами (I) или с 5-арил-3-арилимино-3Н-фуран-2-онами под действием трифенилфосфина, т.к. внутримолекулярная циклизация в пиридазины (III) является доминирующим направлением.

Обсуждаются механизмы образования вновь синтезированных соединений, их строение и биологическая активность.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №08-03-00488а).

ГОУВПО Пермский государственный университет, Пермь, obtkbiomed@ permonline.ru

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Федерального Агентства по здравоохранению и социальному развитию, Пермь

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕРМЕНТ-ЛИГАНДНЫХ КОМПЛЕКСОВ АДЕНОЗИНДЕЗАМИНАЗЫ С 2'-, 3'- И 5'-ЗАМЕЩЁННЫМИ АНАЛОГАМИ АДЕНОЗИНА МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА

Аденозиндезаминаза (аденозинаминогидролаза, КФ 3.5.4.4) катализирует необратимое гидролитическое превращение аденозина и его аналогов в соответствующие производные инозина [1].

В настоящей работе методом молекулярного докинга впервые исследованы фермент-лигандные комплексы аденозина и его 2'-, 3'- и 5'-замещённых аналогов [2–7] (рис. 1) с аденозиндезаминазой млекопитающих, содержащей ингибитор основного состояния субстрата — 1-дезааденозин (1ADD) [8]. Наличие заместителей в положениях 2', 3' и 5' фрагмента β -D-рибофуранозы в исследованных аналогах аденозина влияет на характер их акцептирования ферментом, возможность проявления субстратных свойств (K_m и V_{max}) и субстратную эффективность (V_{max}/K_m).

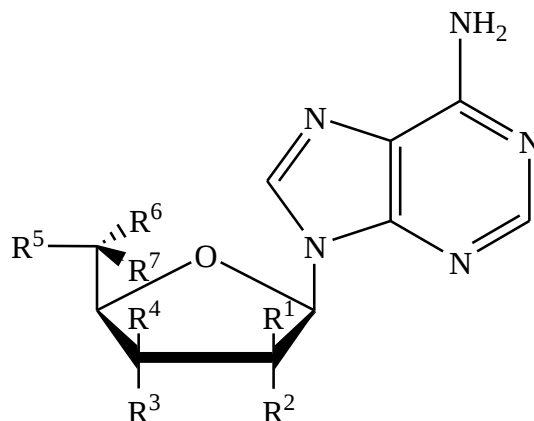


Рис. 1. Обобщённая структурная формула молекул аденозина и его 2'-, 3'- и 5'-замещённых аналогов, расположение заместителей см. табл. 1

Исследуемые структуры молекул нуклеозидов находились в *N*-области псевдовращения фуранозного цикла, как и у 1-дезааденозина. Молекулярный докинг лигандов и оптимизация фермент-лигандных комплексов с использованием ламаркианского генетического алгоритма докинга проводились в программе CAChe WorkSystem Pro 7.5 Evaluation Version в молекулярно-механическом силовом поле MM3 с учётом состояний протонирования остатков аминокислот в активном центре аденозиндезаминазы. Оптимизация проводилась в режиме «гибкий лиганд – гибкий активный центр», что позволяет учитывать взаимное конформационное влияние лиганда и активного центра фермента. Оптимизированные структуры были проанализированы по энергетическим и геометрическим критериям, затем полученные результаты сопоставлены с экспериментально найденными субстратными свойствами аденозина и его 2'-, 3'- и 5'-замещённых аналогов и определены те геометрические параметры, которые являются определяющими для проявления субстратных свойств у данной группы аналогов аденозина.

Таблица 1

Расположение заместителей в остатке β -D-рибофуранозы для аденозина и его 2'-, 3'- и 5'-замещённых аналогов

Молекула	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
Ado	H	OH	OH	H	OH	H	H
2'-C-CH ₃ -Ado	CH ₃	OH	OH	H	OH	H	H
2'-Cl-2'-d-Ado	H	Cl	OH	H	OH	H	H
2'-d-Ado	H	H	OH	H	OH	H	H
2'-F-2'-d-Ado	H	F	OH	H	OH	H	H
2'-N ₃ -2'-d-Ado	H	N ₃	OH	H	OH	H	H
2'-NH ₂ -2'-d-Ado	H	NH ₂	OH	H	OH	H	H
2'-O-acetyl-Ado	H	C(O)CH ₃	OH	H	OH	H	H
2'-O-CH ₃ -Ado	H	OCH ₃	OH	H	OH	H	H
3'-C-CH ₃ -Ado	H	OH	OH	CH ₃	OH	H	H
3'-C-ethenyl-Ado	H	OH	OH	CHCH ₂	OH	H	H
3'-C-ethyl-Ado	H	OH	OH	CH ₂ CH ₃	OH	H	H
3'-C-ethynyl-Ado	H	OH	OH	CCH	OH	H	H
3'-Cl-3'-d-Ado	H	OH	Cl	H	OH	H	H
3'-d-Ado	H	OH	H	H	OH	H	H
3'-N ₃ -3'-d-Ado	H	OH	N ₃	H	OH	H	H
3'-NH ₂ -3'-d-Ado	H	OH	NH ₂	H	OH	H	H
3'-O-acetyl-Ado	H	OH	C(O)CH ₃	H	OH	H	H
3'-O-CH ₃ -Ado	H	OH	OCH ₃	H	OH	H	H
5'-C(R)-CH ₃ -Ado	H	OH	OH	H	OH	CH ₃	H
5'-C(S)-CH ₃ -Ado	H	OH	OH	H	OH	H	CH ₃
5'-d-Ado	H	OH	OH	H	H	H	H
5'-NH ₂ -5'-d-Ado	H	OH	OH	H	NH ₂	H	H
5'-O-CH ₃ -Ado	H	OH	OH	H	OCH ₃	H	H
5'-SCH ₃ -5'-d-Ado	H	OH	OH	H	SCH ₃	H	H

Были определены следующие параметры оптимизированных фермент-лигандных комплексов:

- энергетические характеристики (потенциальные энергии фермент-лигандного комплекса, фермента без лиганда, лиганда без фермента);
- значения торсионных, фазовых углов, амплитуд складчатости фуранозного цикла (град.) для молекул аденозина и его 2'-, 3'- и 5'-замещённых аналогов в активном центре аденозиндезаминазы;
- значения несобственных торсионных углов для аденозина и его аналогов в активном центре аденозиндезаминазы относительно остатков аминокислот, дающих водородные связи с лигандом (град.);
- значения несобственных торсионных углов для аденозина и его аналогов в активном центре аденозиндезаминазы относительно цинк-активированной молекулы воды (град.);
- значения межатомных расстояний для аденозина и его аналогов в активном центре аденозиндезаминазы относительно остатков аминокислот, дающих водородные связи с лигандом (Å);
- значения межатомных расстояний для аденозина и его аналогов в активном центре аденозиндезаминазы относительно цинк-активированной молекулы воды (Å).

Из литературных данных известно, что аналоги аденозина 3'-C-CH₃-Ado [3], 3'-C-ethenyl-Ado, 3'-C-ethyl-Ado [5], 5'-d-Ado, 5'-O-CH₃-Ado, 5'-SCH₃-5'-d-Ado [7], 5'-C(R)-CH₃-Ado [3] не являются субстратами для аденозиндезаминазы и не акцептируются ею. Все остальные исследованные аналоги аденозина акцептируются и дезаминируются ферментом, начиная от очень плохих субстратов 2'-O-acetyl-Ado и 3'-O-acetyl-Ado [4] и кончая 2'-d-Ado, который дезаминируется быстрее аденозина.

Анализ результатов оптимизации фермент-лигандных комплексов показал, что у исследованных молекул нуклеозидов лучше всего коррелируют с их субстратными свойствами и субстратной эффективностью для аденозиндезаминазы значения экзоциклических торсионных углов χ (C4-N9-C1'-O4'), γ (C3'-C4'-C5'-O5'), β (HO5'-O5'-C5'-C4') и торсионного угла CB-CG-OD1-OD2 для фрагмента функциональной группы Asp19 (рис. 2).

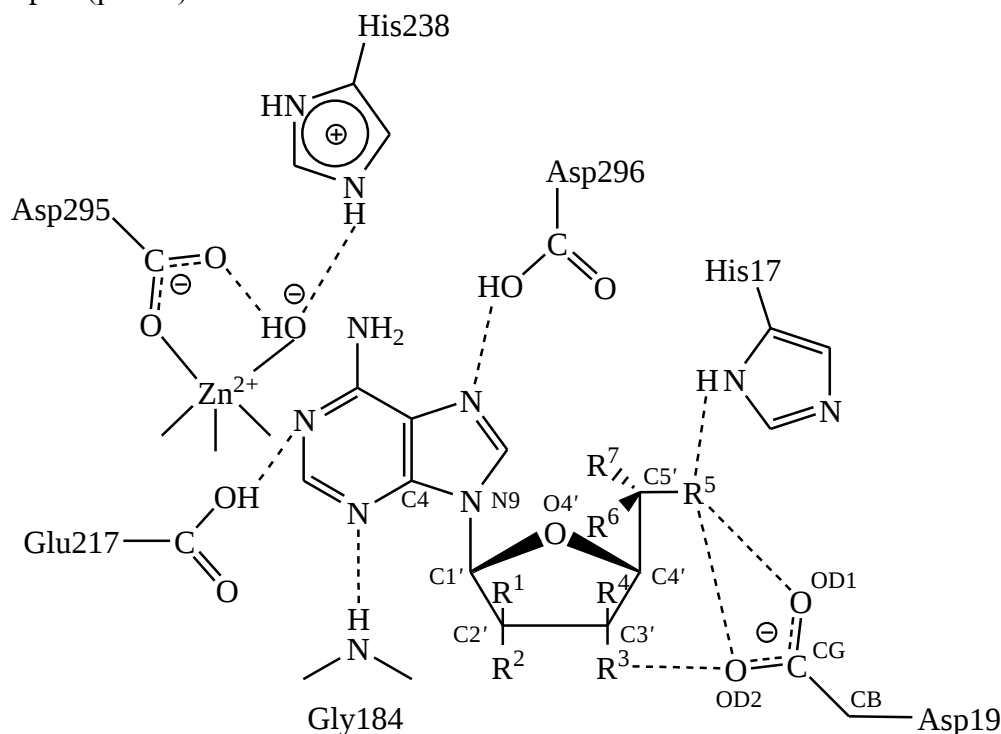


Рис. 2. Схема водородных связей для аденозина и его замещённых аналогов в активном центре аденозиндезаминазы

Расчёты показывают, что если молекулы 3'-C-CH₃-Ado, 3'-C-ethenyl-Ado, 3'-C-ethyl-Ado, 5'-d-Ado, 5'-O-CH₃-Ado, 5'-SCH₃-5'-d-Ado, 5'-C(R)-CH₃-Ado «поместить» в активный центр фермента, то значения соответствующих торсионных углов (табл. 2) не будут оптимальными даже в этом гипотетическом случае. С целью сравнения приведены геометрические параметры для основных субстратов аденозиндезаминазы — Ado и 2'-d-Ado [2–7], а также 5'-C-эпимера — 5'-C(S)-CH₃-Ado [3]. Значения их торсионных углов для остальных молекул исследованных нуклеозидов близки к таковым для аденозина. Субстратная эффективность этих аналогов аденозина для аденозиндезаминазы находится в обратной зависимости от Ван-дер-Ваальсового радиуса соответствующей группы или атома, ближайших к C2' или C3' фуранозного цикла в α - или β -положении. Особенно сильно на субстратные свойства и субстратную эффективность аналога аденозина влияет размер заместителя в β -положении при C3' фуранозного цикла, а в случае 5'-замещённых аденозина отсутствие субстратных свойств связано с невозможностью образования эффективной системы водородных связей с функциональными группами Asp19 и His17 активного центра фермента.

Значения экзоциклических торсионных углов χ , γ , β и торсионного угла CB–CG–OD1–OD2 для фрагмента функциональной группы Asp19

Молекула	χ	γ	β	CB–CG–OD1–OD2
Ado	–114,6	54,2	–83,8	162,2
2'd-Ado	–112,7	54,7	–80,5	162,1
3'C-CH ₃ -Ado	–105,3	60,3	–106,8	–148,5
3'C-ethenyl-Ado	–100,7	56,6	–97,4	–148,9
3'C-ethyl-Ado	–114,0	73,8	–110,6	159,6
5'C(R)-CH ₃ -Ado	–105,9	33,4	–114,9	–149,3
5'C(S)-CH ₃ -Ado	–114,2	54,9	–90,7	163,8
5'd-Ado	–115,8	51,2	–	–148,0
5'O-CH ₃ -Ado	–105,7	67,2	–91,5	162,7
5'SCH ₃ -5'd-Ado	–102,8	90,6	–94,9	162,1

Литература

1. Wilson D.K., Rudolph F.B., Quirocho F.A. // Science. 1991. V.252. N 5010. P.1278–1284.
2. Mikhailopulo I.A., Wiedner H., Cramer F. // Biochem. Pharmacol. 1981. V.30. N 9. P.1001–1004.
3. Калиниченко Е.Н., Бейгельман Л.Н., Михайлов С.Н., Михайлопуло И.А. // Биоорганическая химия. 1988. Т.14. №9. С.1157–1161.
4. Ciuffreda P., Loseto A., Santaniello E. // Tetrahedron: Asymmetry. 2002. N 13. P.239–241.
5. Tritsch D., Jung P.M.J., Burger A., Biellmann J.-F. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000. V.10. N 2. P.139–141.
6. Krajewska E., De Clercq E., Shugar D. // Biochem. Pharmacol. 1978. V.27. N 10. P.1421–1426.
7. Bloch A., Robins M.J., McCarthy J.R., Jr. // J. Med. Chem. 1967. V.10. N 5. P.908–912.
8. Wilson D.K., Quirocho F.A. // Biochemistry. 1993. V.32. N 7. P.1689–1694.

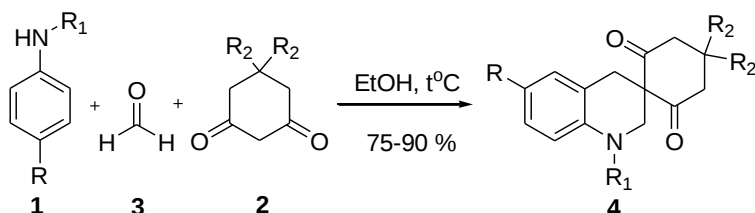
Самарский государственный университет, Самара, zarubin@ssu.samara.ru

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва

СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ КОНДЕНСАЦИЕЙ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ С ЦИКЛИЧЕСКИМИ β - ДИКАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ В ПРИСУТСТВИИ ФОРМАЛЬДЕГИДА

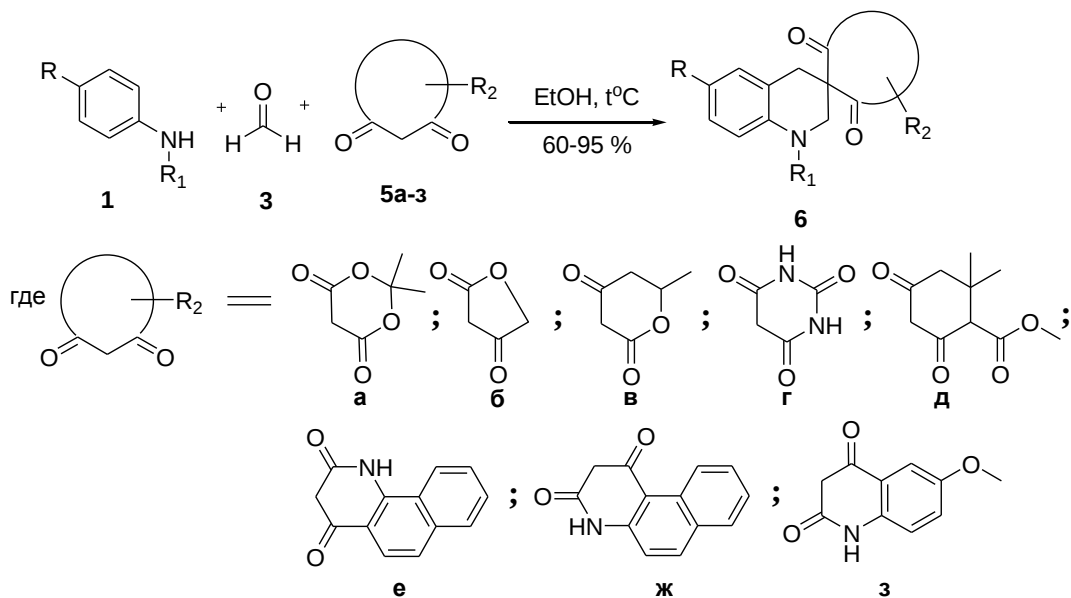
Недавно нами был описан новый синтетический подход к полизамещенным 1,2,3,4-тетрагидрохинолинам [1]. Было показано, что при конденсации моно-*N*-замещенных анилинов **1** с циклическими β -дикетонами **2** в присутствии формальдегида **3** образуются производные 1,2,3,4-тетрагидрохинолина **4**, спироаннелированные по третьему положению хинолинового цикла фрагментом исходного дикетона (Схема 1).

Схема 1



Данная статья коротко представляет результаты наших дальнейших исследований конденсации ароматических аминов с циклическими β -дикарбонильными соединениями в присутствии формальдегида. Так, для приведенной выше реакции, мы показали возможность варьировать исходные β -дикарбонильные соединения (Схема 2).

Схема 2

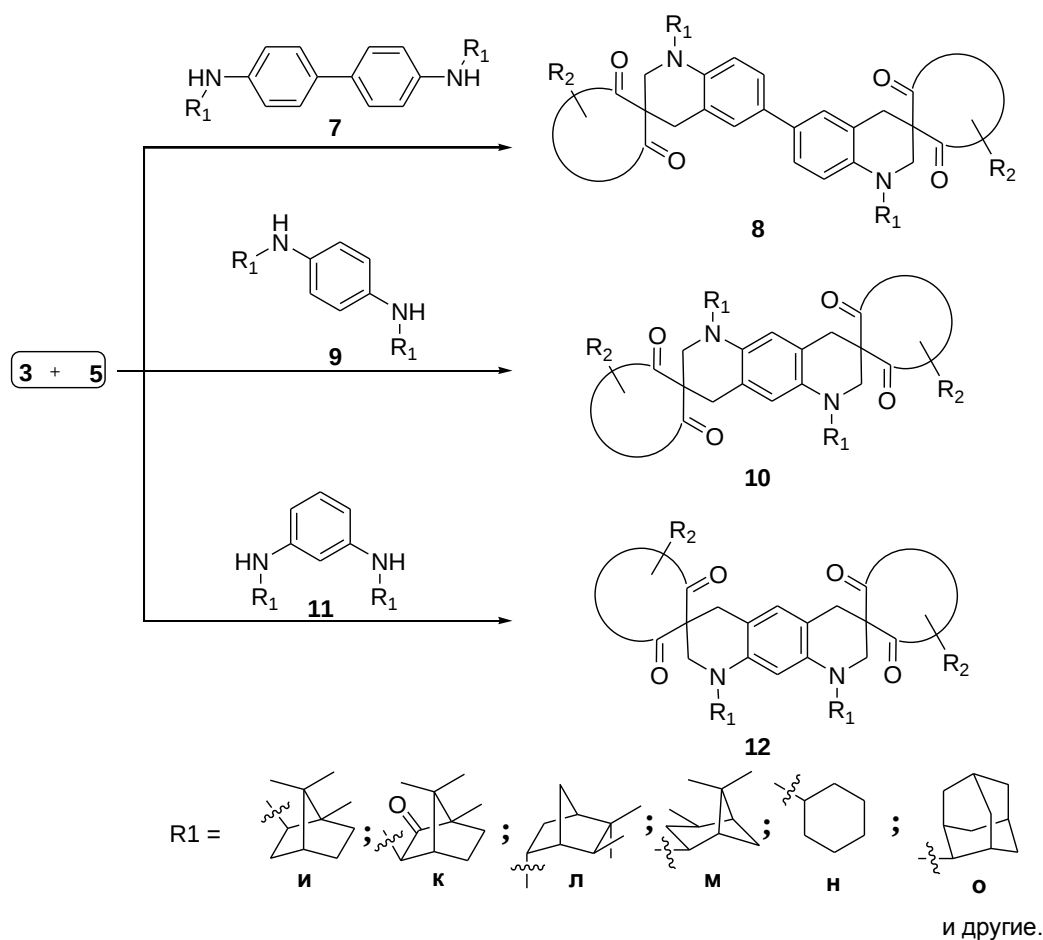


Действительно, циклические β -дикарбонильные соединения различного строения (такие как кислота Мельдрума **5а**, тетрановая кислота **5б**, 6-метил-дигидро-3Н-пиран-2,4-дион **5в**, барбитуровая кислота **5г**, изомерные дионы бензохинолинового ряда **5е** и **5ж**, а так-же 6-метоксхинолин-2,4(1Н,3Н)-дион **5з**) реагируют с моно-*N*-замещенными анилинами **1** в присутствии избытка формальдегида **3**, обеспечивая удобный селективный одностадийный выход к ряду сложных спирогетероциклов, представленных общей формулой **6**.

Заместители при атоме азота и в ароматическом ядре исходного анилина **1** также могут варьироваться в широких пределах, что, в свою очередь, позволяет синтезировать 1,2,3,4-тетрагидрохинолины с различными заместителями в первом и шестом положениях хинолинового цикла.

Если вместо анилинов использовать другие ароматические амины, представленная реакция позволяет синтезировать различные более сложные гетероциклические системы. Например, интересным вариантом является использование ароматических диаминов. Так, конденсация производных бензидина **7** с циклическими β -дикарбонильными соединениями в присутствии формальдегида приводит к образованию производных 6,6'-бихинолина **8**. Из замещенных *n*-фенилендиаминов **9** нами синтезирован ряд производных пиридо[2,3-*g*]хинолина **10**, а исходя из *m*-фенилендиаминов **11** получены разнообразные производные пиридо[3,2-*g*]хинолина **12** (Схема 3).

Схема 3



Таким образом трехкомпонентная конденсация ароматических аминов с циклическими β -дикарбонильными соединениями и формальдегидом предоставляет широкие возможности для синтеза разнообразных спироаннелированных азот- и кислородсодержащих полиядерных гетероциклических систем.

Литература

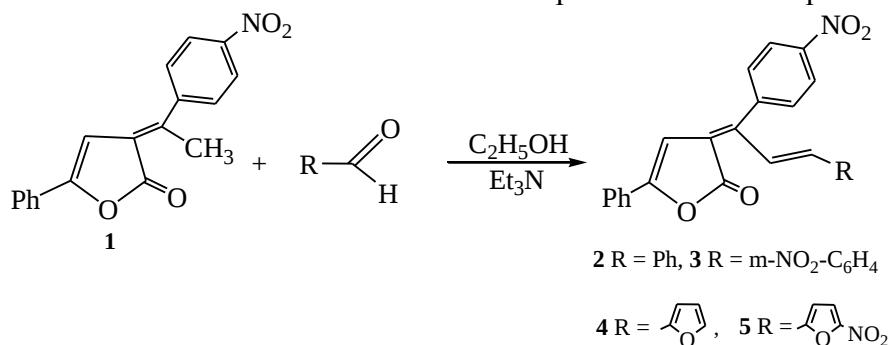
1. Kadutskii, A. P.; Kozlov, N. G. // Synlett 2006, 3349.

СИНТЕЗ И СТЕРЕОХИМИЯ 5-ФЕНИЛ-3-(3-*R*)АЛЛИЛИДЕН-3Н-ФУРАН-2-ОНОВ

Строение 5-фенил-3-(1-арилэтилиден)-3Н-фуран-2-онов позволяет предположить подвижность протонов метильной группы, что связано с влиянием карбонильной группы фуранового цикла, экзоциклической этиленовой связи, а также ароматического кольца и электроноакцепторного заместителя в последнем.

На этом основании можно было рассчитывать, что изучаемые нами соединения - 3-этилиден-3Н-фуран-2-оны - будут участвовать в реакции конденсации с ароматическими альдегидами в качестве метиленовой компоненты, при этом использовались альдегиды ароматического и гетерециклического рядов [1].

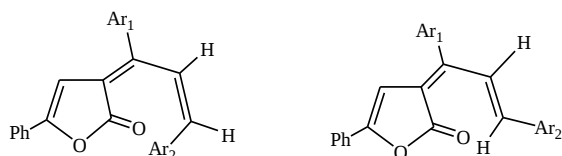
Реакции соединения **1** с ароматическими альдегидами (бензальдегид, *m*-нитробензальдегид) и гетероциклическими альдегидами (фурфурол, 5-нитрофурфурол) проводилась при нагревании эквимольной смеси реагентов в этаноле в течение 1 часа в условиях основного катализа. В качестве катализатора использовали триэтиламин.



Полученные соединения по данным ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии охарактеризованы как 5-фенил-3-[3-(*R*-фенил)-1-(4-нитрофенил)аллилиден]-3Н-фуран-2-оны (2,3) и 5-фенил-3-[3-(5- R^1 -фурил)-1-(4-нитрофенил)аллилиден]-3Н-фуран-2-оны (4,5).

В ЯМР ^1H спектре соединений **2-5** присутствуют сигналы винильных протонов в положении C_4 гетероцикла при 6,55-6,99 м.д., протоны экзоциклической аллилиденовой связи резонируют дублетами при 6,76-6,90 м.д. и 7,31-7,40 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия $J = 11\text{-}14$ Гц, что свидетельствует о трансoidalном расположении протонов. Протоны ароматических заместителей проявляются серией сигналов при 7,25-8,34 м.д., протоны фурильного кольца для соединений **4,5** дают сигнал при 7,06-7,64 м.д.. Следует отметить, что замена фенильного заместителя на фурильный в аллилиденовом фрагменте 3Н-фуран-2-онов приводит к смещению положения сигнала двух дублетов в слабopольную область, что вероятно связано с π -избыточностью фуранового кольца и большим экранированием аллилиденовых протонов.

Наличие дополнительной этиленовой связи в аллилиденовом фрагменте делает возможным существование геометрической изомерии относительно удаленной этиленовой связи соединений **2-5**.

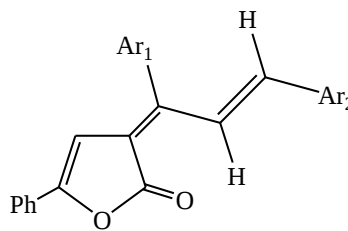
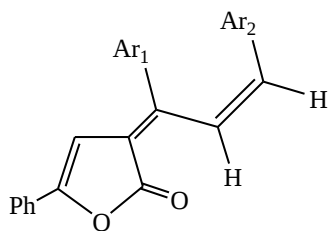


I $\Delta H = 190,2$ кДж/моль, $\alpha = 71^\circ$

II $\Delta H = 183,5$ кДж/моль, $\alpha = 48^\circ$

цис-s-цис- s-цис-изомер

транс-s-цис-s-цис-изомер



III $\Delta H = 194,0$ кДж/моль, $\alpha = 82^\circ$
 цис-s-транс-s-цис-изомер

IV $\Delta H = 176,4$ кДж/моль, $\alpha = 11^\circ$
 транс-s-транс-s-цис-изомер

$Ar_1 = p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; $Ar_2 = \text{C}_6\text{H}_5$

Значения КССВ (11-14 Гц) в ЯМР ^1H спектрах соединений **2-5** свидетельствуют о трансoidном расположении протонов относительно удаленной $\text{C}=\text{C}$ связи, на этом основании можно сделать вывод, что полученные продукты реакции существуют в виде транс-s-цис-s-цис- или транс-s-транс-s-цис-изомеров (II и IV).

Дополнительные доказательства существования транс-конфигурации сделаны на основе квантово-химического расчета геометрии молекул и стандартных теплот образования возможных изомеров полученных соединений. Расчеты проводились в программном пакете PC GAMESS методом ССП МО ЛКАО с параметризацией РМЗ.

Согласно расчетным данным изомеры II и IV обладают наименьшей энергией образования ($\Delta H = 183,5$ и $176,4$ кДж/моль соответственно). Однако в структуре IV, атом водорода при удаленной олефиновой связи сближен с карбонильной группой гетероцикла ($2,46\text{\AA}$), что способствует устойчивости предложенной структуры за счет возможности образования псевдоароматического кольца; а также плоскости аллилиденового фрагмента и фуранонового цикла находятся под углом 11° (по сравнению с 48° для изомера II), наблюдается максимальное сопряжения всех π -связей, что делает данную систему наиболее устойчивой.

В пользу изомера IV также свидетельствуют данные УФ-спектров. Для аллилиденовых производных 3Н-фуран-2-онов (**2-5**) длинноволновая полоса поглощения, зависящая от характера заместителя в положении С-3, сдвигается на 20-40 нм в длинноволновую область по сравнению с соответствующим арилэтилиденовым производным (**1**), что связано с наличием дополнительной диметиновой группировки и расширением эффективной длины сопряженной системы [2]. Однако, это возможно только в случае, если аллилиденовый фрагмент и фураноновый цикл лежат в одной плоскости, что мы и имеем в структуре IV.

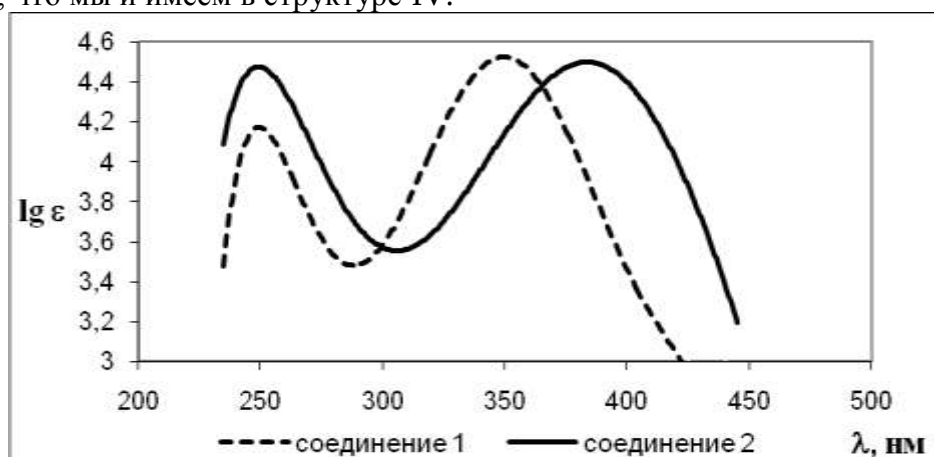


Таблица 1. Данные УФ-спектров исследованных соединений (1-5).

соединение	$\lambda_{\max 1}$, нм	$\lg \varepsilon$	$\lambda_{\max 2}$, нм	$\lg \varepsilon$
1	260	4.14	361	4.45
2	260	4.45	395	4.46
3	260	4.37	400	4.38
4	260	4.39	415	4.39
5	266	4.32	455	4.52

Таким образом, на основании расчетных и спектральных (ЯМР ^1H , УФ) данных установлено существование аллилиденовых производных 3Н-фуран-2-онов в транс-*s*-транс-*s*-*cis*-конфигурации.

Литература

1. Камнева И.Е., Бурухина О.В., Егорова А.Ю. // Известия ВУЗов. Химия и химические технологии. 2005. №11. С. 20-21.
2. Егорова А.Ю., Камнева И.Е. // ЖОХ. 2007. №8. С.1287-1290.

Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, Саратов, kwirina1982@mail.ru

Л.С. Каламбетова, Н.П. Огородникова, Н.Н. Старкова, Ю.И. Рябухин

ИЗУЧЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО РАСТВОРЕНИЯ МЕДИ В ПРИСУТСТВИИ АЦЕТИЛАЦЕТОНА КАК ХЕЛАТИРУЮЩЕГО АГЕНТА

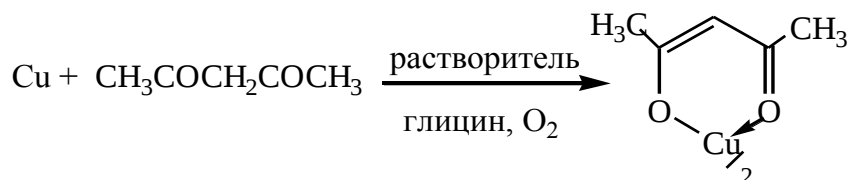
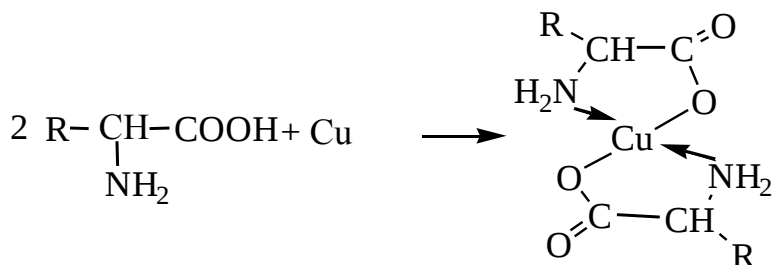
Исследования, связанные с изучением окислительного растворения металлов, постоянно привлекают к себе внимание учёных, так как в них кроются разнообразные и далеко неисчерпаемые возможности получения соединений, обладающих разнообразными свойствами. В связи с этим изучение взаимодействия компактной меди с ацетилацетоном является актуальным и представляет не только научный, но и практический интерес.

Металлическая медь непосредственно с ацетилацетоном не взаимодействует [1, 2], однако в присутствии ацетофеноноксима и бензальдоксима в некоторых органических растворителях отмечено образование ацетилацетоната меди (II) с выходом 3–28 % [3]. При этом степень "растворения" меди, которая достигает в феноле 95 %, свидетельствует о высокой эффективности систем на основе ацетофеноноксима по сравнению с аналогичной системой, содержащей бензальдоксим, где степень "растворения" меди составляет 23 %.

Изучено влияние ацетилацетона как хелатирующего агента, потенциально способного оказывать конкурирующую роль при взаимодействии металлической меди с глицином. При этом происходит образование более устойчивого по сравнению с глицинатом ацетилацетоната меди(II). Степень окислительного растворения меди увеличивается по сравнению с системами, не содержащими ацетилацетон (от 10 до 38 % в ДМФА).

Образование указанных соединений подтверждено ИК-спектрами, снятыми в таблетках KBr. Интерпретацию ИК-спектров проводили на основании литературных данных по отнесению частот в спектрах исходных аминокислот и их комплексов. ИК-спектры комплексов довольно резко отличаются от спектров аминокислот, что указывает на наличие координации последних ионами меди (II).

В связи с этим можно предположить, что процессы окислительного растворения протекают по схемам:



Литература

1. Гарновский А.Д., Рябухин Ю.И., Кужаров А.С. // Координационная химия. 1984. Т. 10. № 8. С. 1011–1028.
2. Скопенко В.В., Гарновский А.Д., Кокозей В.Н. и др. Прямой синтез координационных соединений / Под ред. В.В. Скопенко. Киев: Вентури. 1997. 172 с.
3. Каламбетова Л.С., Старкова Н.Н. // Вестник АГТУ. 2006. № 6 (31). С. 28-30.

Астраханский государственный технический университет, Астрахань, general_chemistry@astu.org

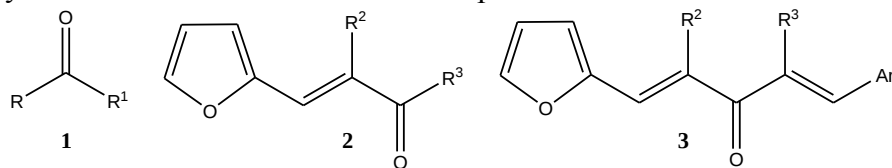
И.Н. Клочкова

НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНСАМБЛИ НА ОСНОВЕ КАРБОНИЛЬНЫХ СУБСТРАТОВ И ТИОКАРБАМИДНЫХ РЕАГЕНТОВ

Тиокарбами́ды являются нуклеофильными реагентами с широкими синтетическими возможностями, в том числе в синтезе гидрированных азинов и азолов, представляющих интерес как биологически активные вещества широкого спектра действия [1,2].

Нами изучены реакции циклоконденсации насыщенных и α,β – непредельных карбонильных соединений с тиокарбамидами и тиосемикарбазидом. В качестве объектов гетероциклизации использовались алифатические, ароматические и гетероциклические карбонильные соединения, а также фурфурилиден(арилиден)кетоны циклического и

ациклического строения, легко получаемые методом восстановительного аминирования фурфуrolа в условиях каталитического или гидридного восстановления.

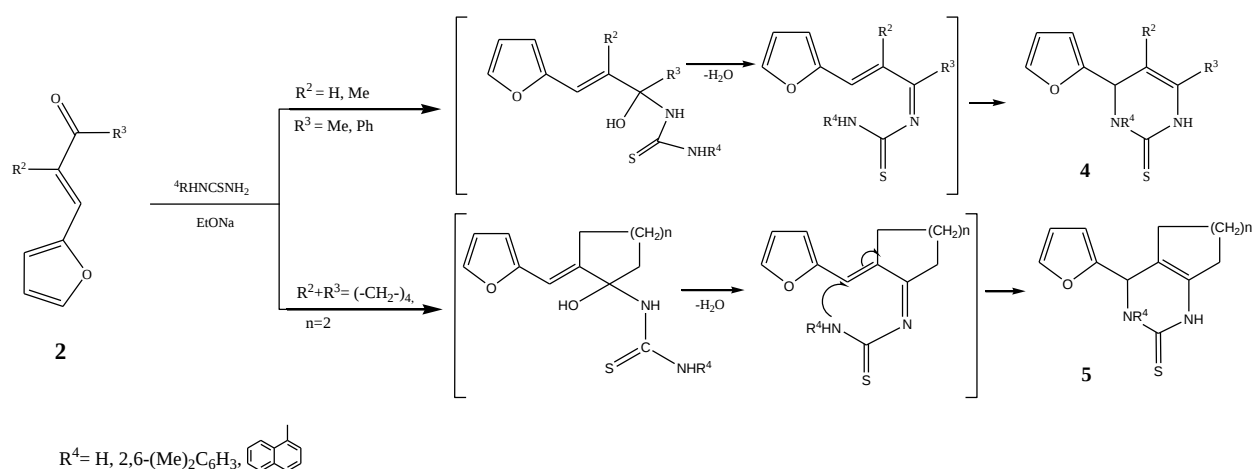


$R = H, Me, Et, R^1 = Me, Ph, \text{furan-2-yl}, \text{thiophene-2-yl}$; $R+R^1 = (-CH_2)_5, (-CH_2)_6$,

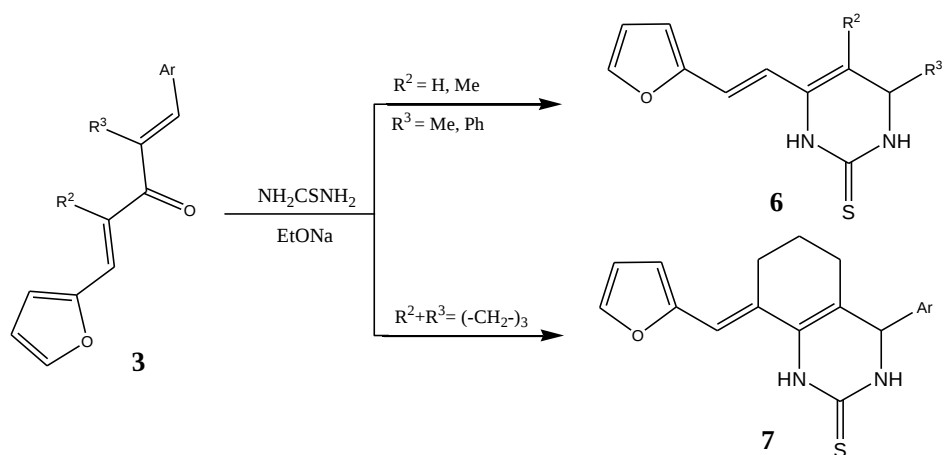
$R^2 = H, Me, R^3 = Me, Ph; R^2+R^3 = (-CH_2)_3, (-CH_2)_4$

$Ar = Ph, p\text{-}BrC_6H_4, p\text{-}NO_2C_6H_4, p\text{-}N(Me)_2C_6H_4, p\text{-}MeOC_6H_4; \text{furan-2-yl}, \text{thiophene-2-yl};$

Азациклизация кетонов **2**, **3**, осуществляемая в присутствии этилата натрия, приводит к образованию фурил-, фурфурилензамещенных дигидропиримидинтионов **4**, **5** и соответствующих гексагидрохиназолинов **6**, **7** [3]:



Аналогично осуществляется гетероциклизация диенонов **3**:



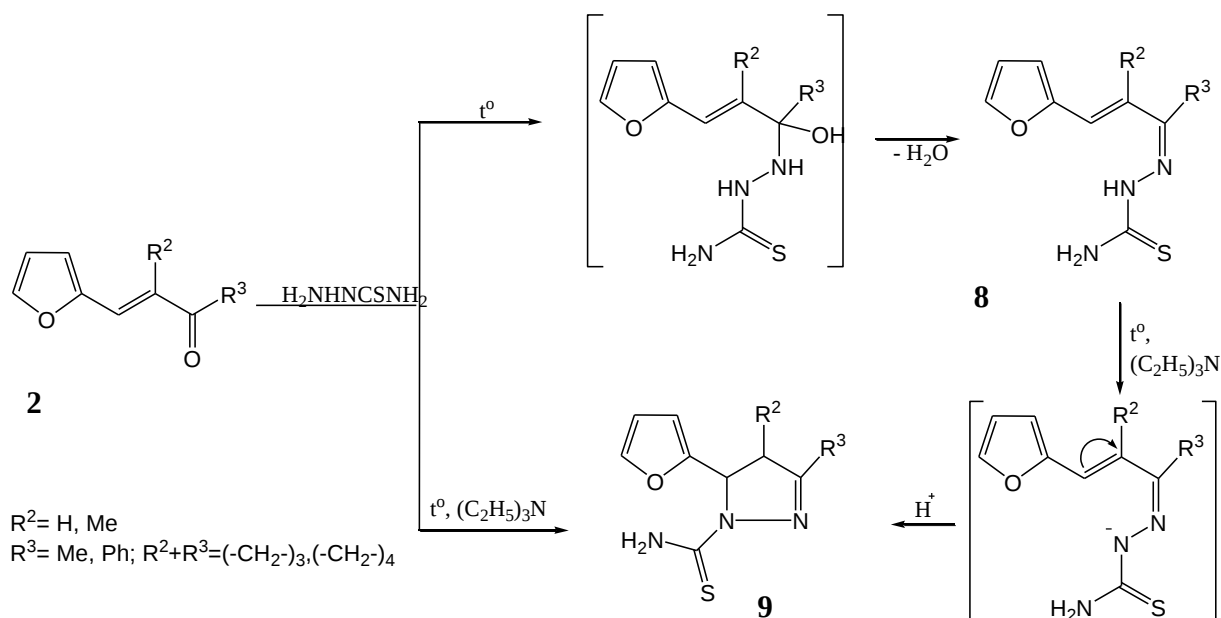
Ациклическое строение субстратов благоприятствует нуклеофильной атаке и приводит к увеличению выхода продуктов азаетероциклизации от 45-48 % для гексагидрохиназолинтионов **5**, **7** до 63-73 % для дигидропиримидинов **4**, **6**, что соответствует прогнозу на основе оценки электростатического потенциала реакционных центров и оптимизации геометрии субстратов. Вопрос о направлении азациклизации при

использовании несимметричных субстратов был решен на основании анализа спектров ЯМР¹H продуктов реакции, расчетных данных.

В ИК спектрах соединений **4-7** наблюдаются полосы поглощения в области валентных колебаний тиокарбонильной (1180-1210 см⁻¹) и амидной (3240-3400 см⁻¹) групп. В спектрах ЯМР¹H характеристическими являются сигналы метинового протона гетероцикла геминального атому азота (4.80-5.10 м.д.), а также сигналы подвижных атомов водорода гетерокольца (8.75-9.20 м.д.), что доказывает преимущественное существование тиокарбонильной таутомерной формы гетероциклов **4-7** и позволяет отнести их к классу циклических тиомочевин.

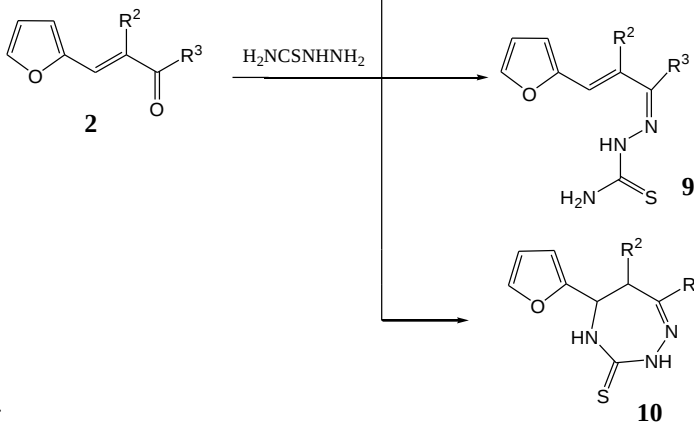
Таким образом, нами показана возможность получения фурил(фурфурилиден)замещенных циклических тиокарбамидов дигидропиримидинового и гексагидрохиназолинового рядов на основе фурановых халконов и разработаны препаративные методики циклоконденсации последних с тиомочевинами.

При кипячении кетонов **2** с тиосемикарбазидом в спиртовом растворе в течение 3-5 часов при температуре 75-80°C без активации реагента образуются соответствующие тиокарбазоны **8** с выходами до 84 %. При более длительном (12-15 часов) кипячении в изопропиловом спирте в присутствии триэтиламина происходит азациклизация с образованием N-тиокарбамоилпиразолинов **9** с выходами 45-65%:



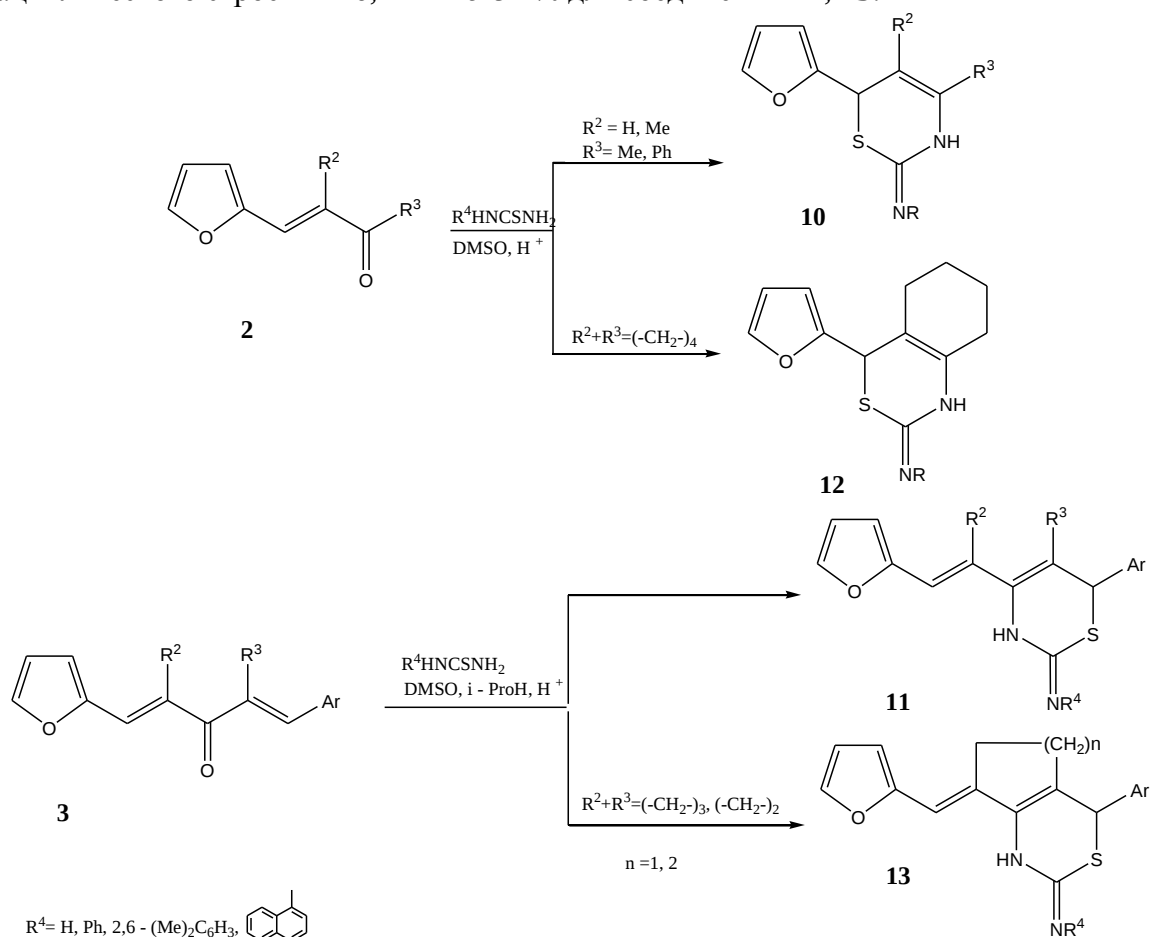
В спектрах ЯМР¹H соединений **8, 9** характеристичными являются сигналы протонов тиокарбамидного фрагмента, дающие отдельные сигналы для первичной (9.32-10.55 м. д.) и вторичной (1.8-2.0 м. д.) тиоамидных групп. В спектрах ЯМР¹³C характеристичным является сигнал α-углеродного атома боковой цепи относительно фуранового цикла. В пиразолинах этот атом является насыщенным и дает резонансный сигнал в сильном поле (51.6-53.9 м. д.), тогда как в тиокарбазонах sp²-гибридизованные α,β-углеродные атомы боковой цепи резонируют в области (115-156 м. д.).

Взаимодействие кетонов **2** с тиосемикарбазидом в условиях микроволновой активации не является региоселективным и приводит по данным хромато-масс-спектрометрии к образованию тиосемикарбазонов **8** и фурфурилзамещённых продуктов азациклизации – пиразолинов **9** и триазепинов **10**, с содержанием в реакционной смеси 38, 32, 25% соответственно:



Ж

Взаимодействие кетонов **2**, **3** с тиокарбамидами в кислых средах осуществляется с участием сернистого нуклеофильного центра, что приводит к образованию производных дигидро-1,3-тиазинового ряда с выходами 45-68 % для продуктов ациклического строения **10**, **11** и 25-32 % для соединений **12**, **13**:



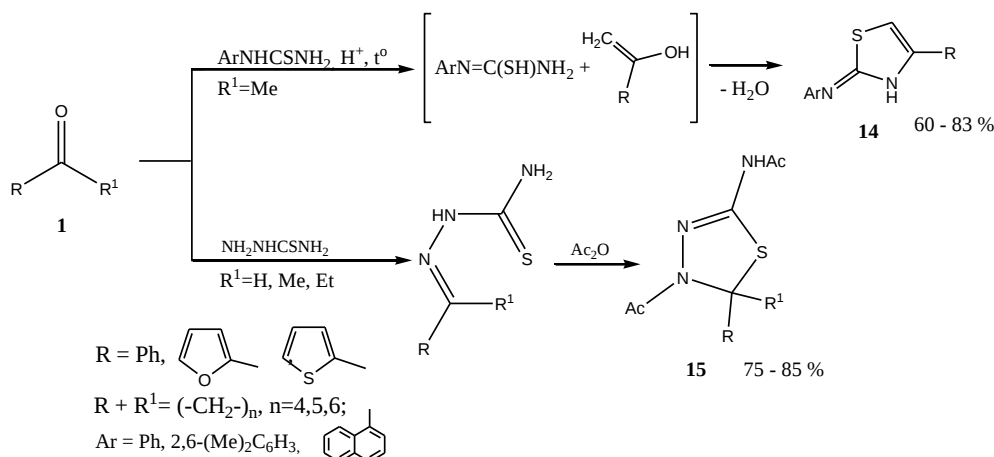
Образование продукта гетероциклизации при взаимодействии с сопряженными субстратами бинуклеофильных реагентов разной природы может протекать по различным схемам, включающим постадийное или синхронное нуклеофильное взаимодействие азотистого и сернистого нуклеофилов с реакционными центрами субстрата.

Наиболее вероятным, на наш взгляд, является присоединение тиолят - аниона к сопряженной кратной связи халкона и атака карбонильного атома углерода азотистым нуклеофильным центром реагента.

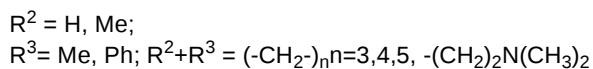
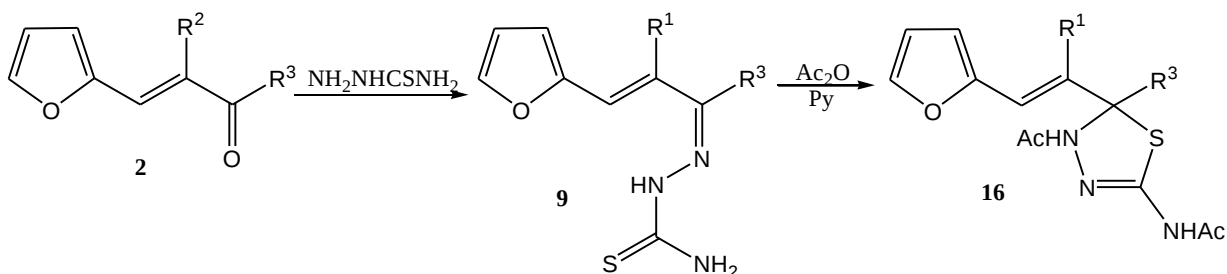
Строение гетероциклических продуктов **10-13**, а следовательно и схема гетероциклизации, установлены на основе данных спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C .

Так, в спектрах ЯМР ^{13}C 2-имино-дигидротиозинов **10-13** имеются характеристические сигналы sp^3 -гибридизованных атомов углерода гетерокольца, находящихся в α -положении к атому серы в области 35.3-39.2 м. д. Соответствующие сигналы атомов углерода в циклических мочевинах **4, 5** находятся в интервале 50.3-57.5 м.д. Наличие в спектрах ПМР N-замещенных иминотиозинов сигнала подвижного атома водорода, исчезающего при добавлении D_2O , в интервале 2.0-2.2 м.д. свидетельствует о преимущественном существовании дигидротиозинов **10-13** в енаминной, а не иминной форме. Наличие двух отдельных сигналов групп NH с химическими сдвигами 9.2, 2.0 м.д., однозначно подтверждает экзоциклический характер иминной связи, что соответствует структурам **10-13**.

Изучены реакции циклоконденсации тиосемикарбазонов карбонильных соединений **1** и **2** в кислых средах. Модификация метода [4] позволила расширить препаративные возможности реакции, что привело к увеличению выхода целевых продуктов и получению неизвестных ранее тиопиридинов **14** и тиадиазолинов **15**:



Установлено, что гетероциклизация тиосемикарбазонов α,β – непредельных кетонов фуранового ряда осуществляется с сохранением кратной связи и приводит к образованию 2-фурфуридилтиадиазолинов **16**:



Таким образом, показана возможность селективного формирования дигидропиримидинового, гексагидрохиназолинового, дигидротиозинового, пиразолинового, тиазолинового и тиадиазолинового циклов, содержащих наряду с

функциональным замещением карбо- и гетероароматические фрагменты, в том числе, гетероарилиденовые.

Литература

1. Klochko I. N., Semenova N. N. // Selected Method for Synthesis and Modification of Heterocycles / Ed. V. G. Kartsev. M., 2002. V 1. P. 189 - 208.
2. Клочкова И. Н. Химия гидрированных азолов и азинов. Саратов, «Научная книга», 2006, 96 с.
3. Клочкова И.Н., Сазонов А.А., Аниськов А.А., Воронов И.И., Французов А.А. Изв. Сарат. ун-та. Сер. хим. биол. экол. 2006, 6, 35.
4. Andreas S., Schmitz E., Sceboto H. // J. Pract. Chem. 1986. V. 328.

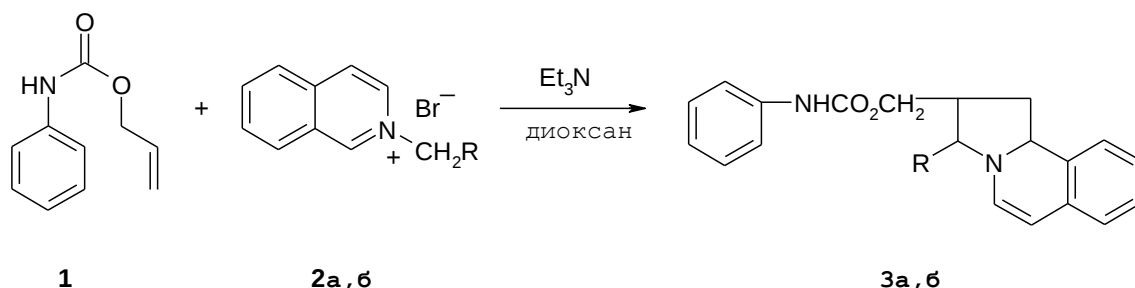
Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, Саратов

В.Б. Ковалев, А.В. Великородов

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИЙ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ АЗОМЕНИЛИДОВ К ПРОИЗВОДНЫМ N-АРИЛКАРБАМАТОВ

Ранее нами изучены реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения аллил-N-фенилкарбамата к N-оксидам аренкарбонитрилов [1], нитрилиминам [2], генерированным соответственно из оксимов и фенилгидразонов аренкарбальдегидов под действием хлорамина Б, а также к N-оксиду 4,5-дигидро-5-метил-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексана][3]. В развитие этих исследований мы изучили взаимодействие аллил-N-фенилкарбамата (**1**) с нитрилилидами, генерированными из ониевых солей изохинолиния под действием триэтиламина. Соли **2a,б** были получены кватернизацией изохинолина соответственно бензилбромидом и фенацилбромидом в диэтиловом эфире.

Установлено, что 1,3-диполярное циклоприсоединение к диполярофилу **1** бромидов бензилизохинолиния **2a** и фенацилизохинолиния **2б** протекает регионаправленно с образованием 4-(N-фениламинокарбоксиметил)-3-фенил-1,2,3,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолина (**3a**) и 4-(N-фениламинокарбоксиметил)-3-бензоил-1,2,3,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолина (**3б**).



R=Ph (a), C(=O)Ph (б).

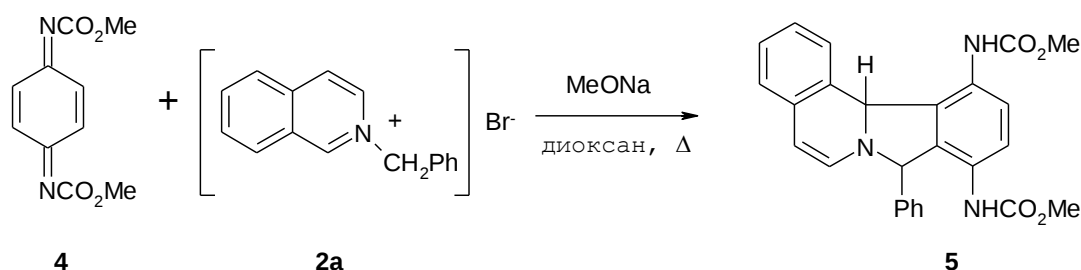
Структура соединений **3a,б** подтверждена методами ИК, ЯМР ^1H спектроскопии. Согласно прогнозу по системе PASS синтезированные соединения могут проявлять антигельминтную, нейропротекторную активность, являться антагонистами калиевых каналов.

Ранее было изучено взаимодействие N,N'-диметоксикарбонил-*n*-бензохинондиимина с диазометаном, диазоэтаном, этилдиазоацетатом и дифенилдиазометаном. Установлено, что реакции с диазометаном, диазоэтаном и этилдиазоацетатом протекают в мягких условиях, как 1,3-диполярное циклоприсоединение с образованием соответствующих карбаматных производных индазола. В аналогичных условиях взаимодействие N,N'-диметоксикарбонил-*o*-бензохинондиимина *in situ* с диазометаном протекает с отщеплением молекулярного азота и образованием 1,3-ди(метоксикарбонил)-[2H]-бензимидазола. Реакция *n*-бензохинондиимина с дифенилдиазометаном при кипячении смеси реагентов в бензоле в течение 5 часов приводит к образованию 2,5-бис(N-метоксикарбонилимино)-7,7-дифенилбицикло[4.1.0]гепт-3-ена [4].

В развитие этих исследований изучено взаимодействие N,N'-диметоксикарбонил-*n*-бензохинондиимина (I) с некоторыми азометинидами. Одним из важных источников генерирования этих 1,3-диполей являются ониевые соли изохинолиния, дигидроизохинолиния и т.п. [5].

Нами изучено взаимодействие N,N'-диметоксикарбонил-*n*-бензохинондиимина (4) с бромидом бензилизохинолиния (2a) в диоксане в присутствии метоксида натрия в качестве основания.

Методами ИК, ЯМР ^1H спектроскопии установлено, что 1,3-диполярное циклоприсоединение азометинида, генерированного из соли изохинолиния протекает региоселективно и приводит к получению 9,12-ди(метоксикарбоксамидо)-8-фенил-5,6,8,12b-тетрагидроизоиндоло[1,2-*a*]изохинолина (5).



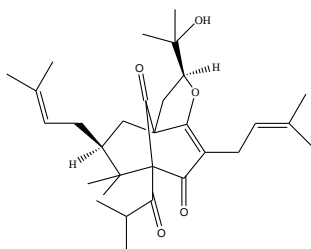
3. Великородов А.В., Зубков Ф.И., Ковалев В.Б. // ЖОрХ. 2005. Т.41. Вып.7. С.1115-1116.
4. Изв. вузов. Сер. Химия и хим. технол., 1994, т.37 (10-12), с.23.
5. Štetinová J., Jurášek A., Kováč J., Dandarová M. Coll. Czech. Chem. Commun. 1986, v.51, p.412.
6. Schubert-Zsilavecz M., Likussar W., Gusterhuber D., Michelitsch A. Monatshefte für Chemie, 1991, bd.122, s. 383.

Астраханский государственный университет, Астрахань, avelikorodov@mail.ru

Я.Г. Колеватова, М.А. Меньшова, Н.В. Пчелинцева

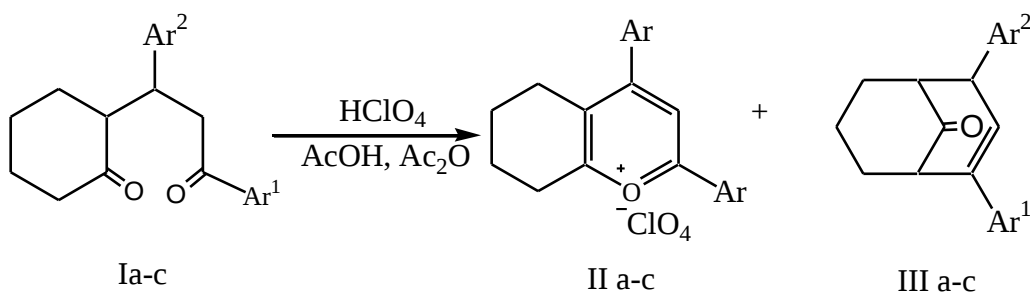
2,4-ДИАРИЛБИЦИКЛО[3.3.1]НОН-2-ЕН-9-ОНЫ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА

Многие природные биологически активные соединения содержат фрагмент бицикло[3.3.1]нонана, например garsubellin A, huperzine A, plukenetione A, lycopodine [1-4].



Garsubellin A

Известно [5], что семициклические 1,5-дикетоны способны к карбо- и гетероциклизации в жестких условиях при кипячении в уксусном ангидриде и уксусной кислоте. При этом наблюдаются два процесса:

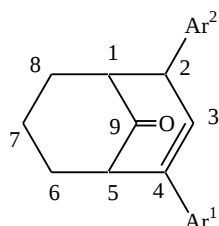


I, II, III $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (a); $\text{Ar}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (b); $\text{Ar}^1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (c)

Целью нашего исследования было изучение строения и реакционной способности непредельных кетонов с помощью полуэмпирических квантово-химических методов.

Квантово-химические расчеты для кетона III проводились полуэмпирическим методом PM3 с использованием пакета программ Нурег Chem. Расчеты проводились с полной оптимизацией геометрических параметров.

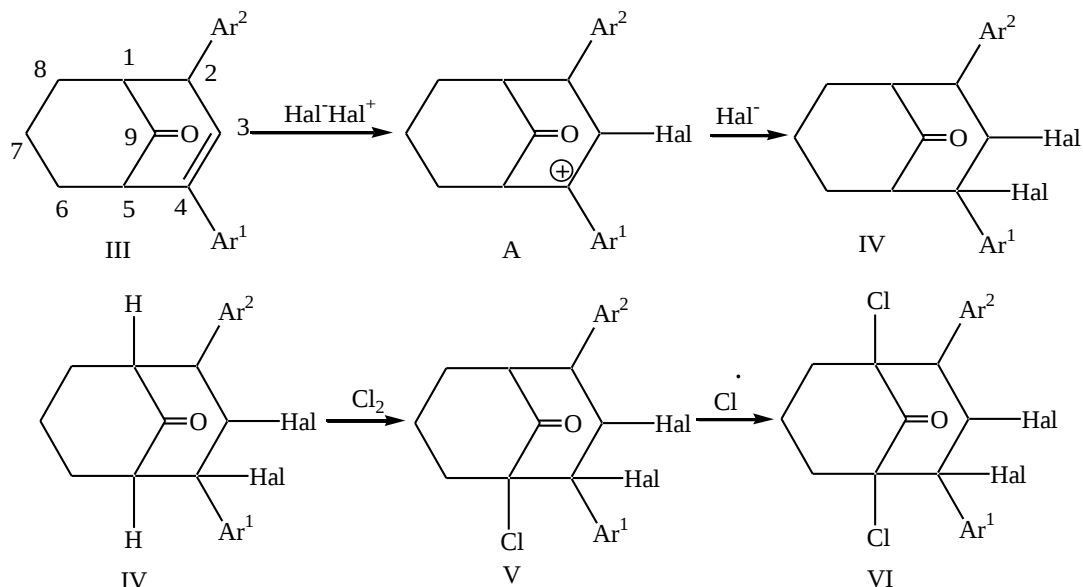
Таблица. Заряды на атомах углерода и карбонильного кислорода по данным квантово-химических расчетов



Соединение	C1	C3	C4	C5	C9	O
IIIa	-0.127	-0.147	-0.064	-0.091	0.292	-0.209
IIIb	-0.127	-0.157	-0.052	-0.092	0.292	-0.300
IIIc	-0.127	-0.147	-0.065	-0.091	0.292	-0.300

В таблице представлены заряды на атомах, полученные с помощью квантово-химических расчетов.

Согласно расчетам, реакцию галогенирования можно представить следующей вероятной схемой:



В следствие большего отрицательного заряда на атоме C-3, атака катионом галогена приводит к образованию карбкатиона А, который присоединяет анион галогена, давая дигалогензамещенное IV. При бромировании реакция останавливается на этой стадии, а при хлорировании продолжается с образованием три (V) и тетразамещенных (VI) бициклических кетонов вследствие большей активности хлора.

Исследование биологической активности галогензамещенных бицикло[3.3.1]нонанонов показало, что соединение IV а тормозит рост грамположительных и грамотрицательных бактерий, а соединения Va обладают слабым бактерицидным действием к грамположительным и грамотрицательным бактериям, подавляет рост микобактерий и размножение вируса Лейкоза.

Литература

1. Cuesta-Rubio, O.; Padron, A.; Castro, H.V.; Pizza, C.; Rastrelli, L. // J. Nat.Prod. 2001, 64, 973.
2. Liu J.-S., Yu Y.-L., Zhou Y.-Z., Hann Y.-Y, Wu F.-W. and Qi B.-F. // Can.J.Chem. 1986, 64, 837
3. Henry G.E., Jacobs H., Carrington C.M.S, McLean S. and Reynolds W.F. // Tetrahedron Lett. 1996, 37, 8663.

4. Manske R.H. and Marion L. // Can.J.Res.Sect.B. 1943, 21, 92.

5. Клименко С.К., Ярцева Н.М., Бережная М.Н., Станкевич М.Е., Харченко В.Г. // ЖОрХ. 1974, Т.10. С.2206.

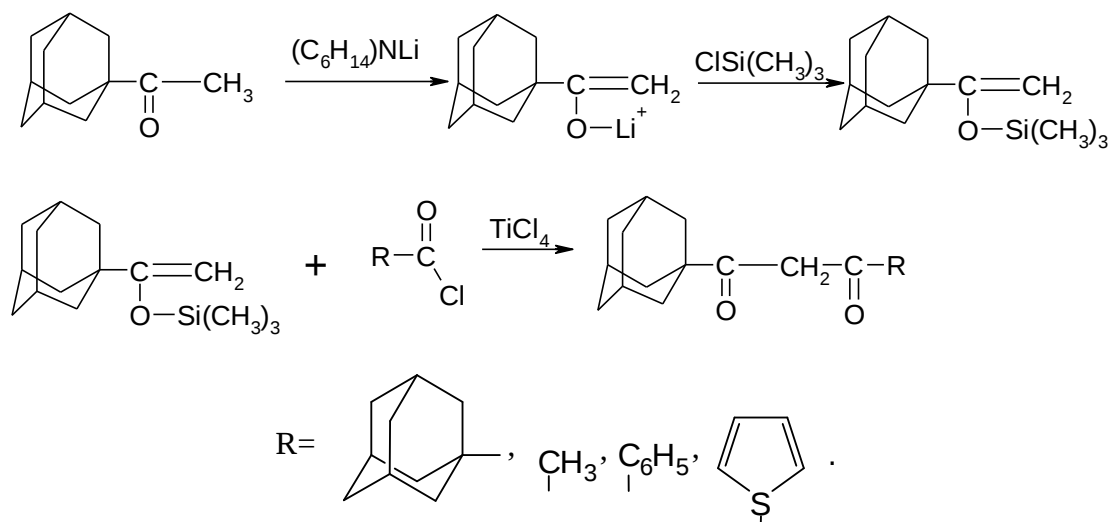
Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского, Саратов, KolevatovaJG@mail.ru

С.А. Коньков, И.К. Моисеев

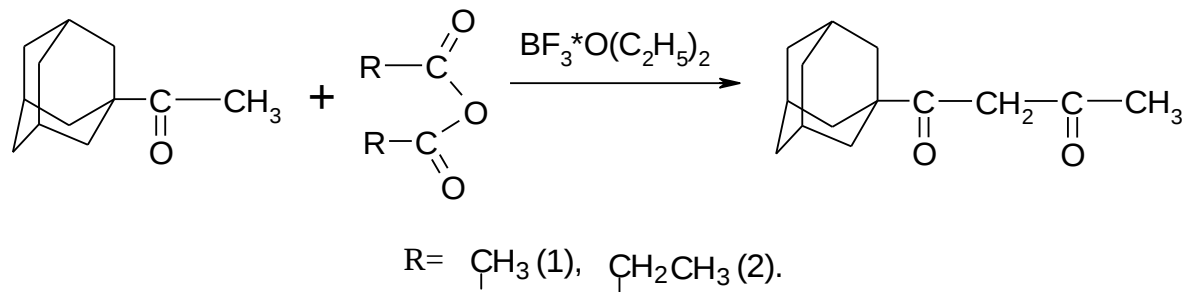
ПОЛУЧЕНИЕ 1,3 И 1,4 ДИКЕТОНОВ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА. СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

1,3 и 1,4 Дикетоны адамантанового ряда в настоящее время мало изучены [1,2]. Их изучение весьма целесообразно из-за их различных химических свойств и синтеза на их основе гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью.

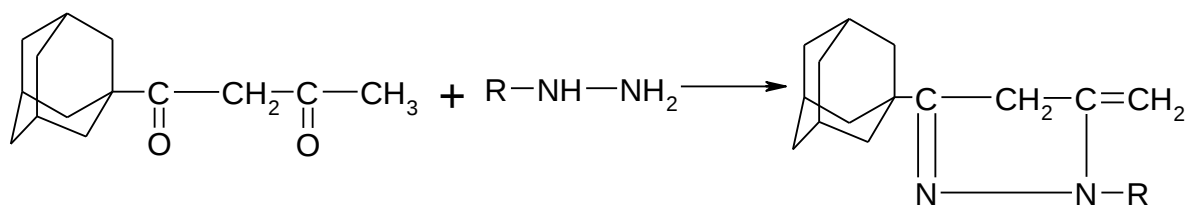
В литературе [3] описаны несколько вариантов получения 1,3 и 1,4 дикетонов. В этих реакциях используют ангидриды кислот, сложные эфиры в присутствии эфира трихлористого бора и щелочных агентов. Описан способ [1] получения 1,3 дикетонов адамантанового ряда по следующей схеме:



В данной статье приводится способ получения 1,3 дикетонов адамантанового ряда из метиладамантилкетона, ангидридов кислот и эфира трихлористого бора:



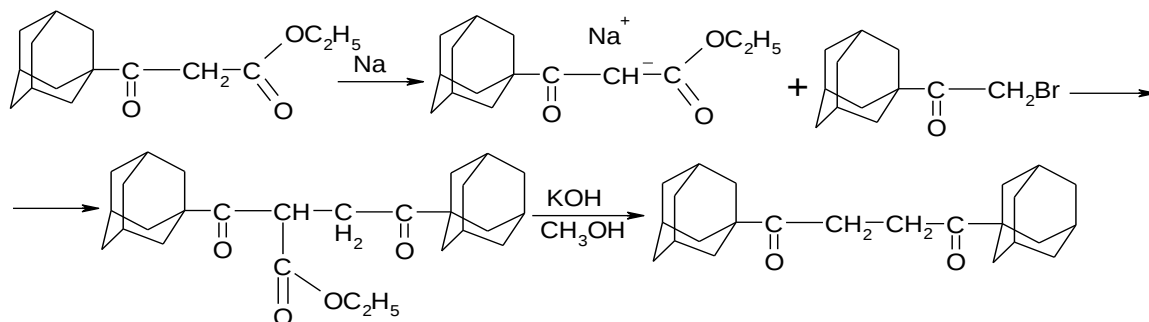
Были изучены реакции конденсации соединения (1) с бинуклеофилами (гидразингидратом, фенилгидразином, семикарбазидом):



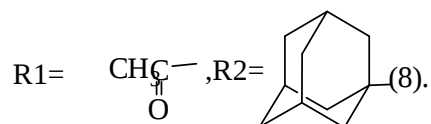
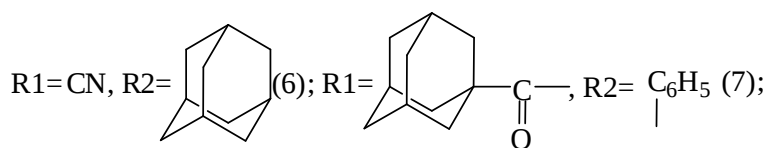
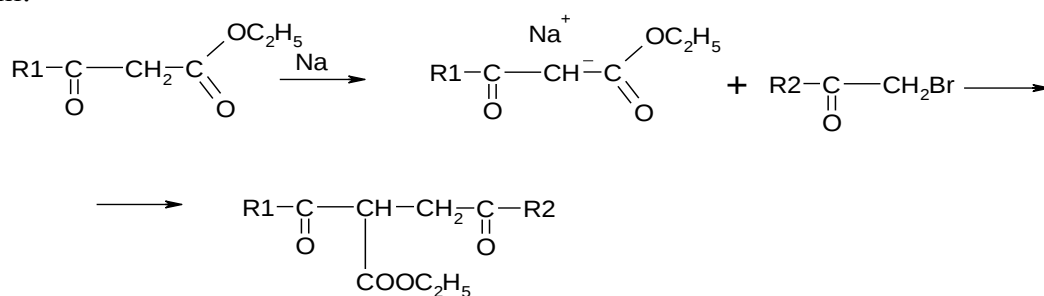
R= H(3), C₆H₅(4), CONH₂·HCl(5).

Характеристика продуктов реакций представлена в таблице.

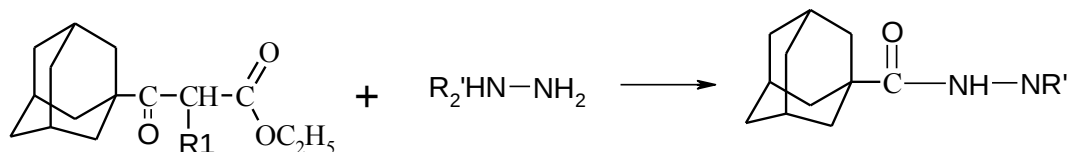
Н. Stetter [2] впервые получил 1,4 дикетон адамантанового ряда. Реакция проходила по следующей схеме:



Нами изучено взаимодействие штеттеровского эфира с ацетофеноном, а также реакции (1-адамантил)бромметилкетона с циануксусным и ацетоуксусным эфирами. В результате этих реакций образовывались различные дикетозиферы. Общая схема реакций:

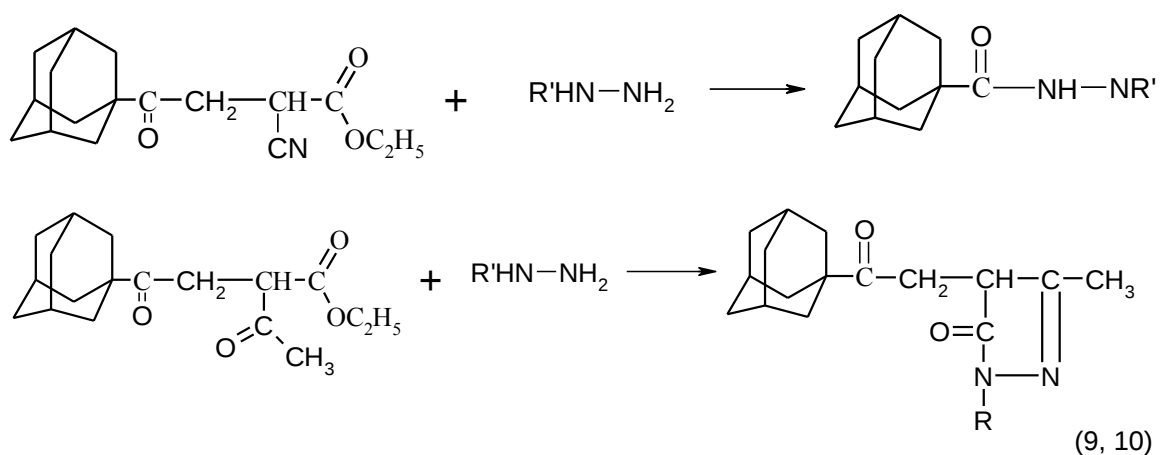


Ранее при взаимодействии кетозэфиров с гидразингидратом и фенилгидразином, нами было получены гидразиды кислот:



R₁=CN, COCH₃; R₂ = H, C₆H₅.

Поэтому полученные дикетоэфиры были введены в реакции с гидразингидратом и фенилгидразином. Реакции протекали по схеме:



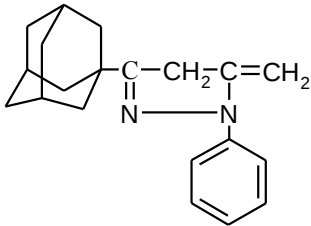
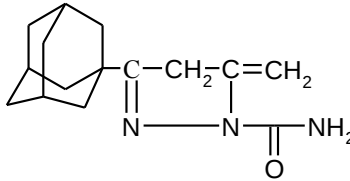
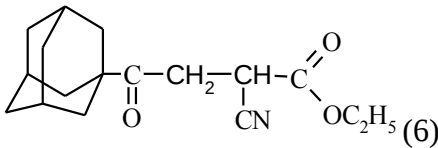
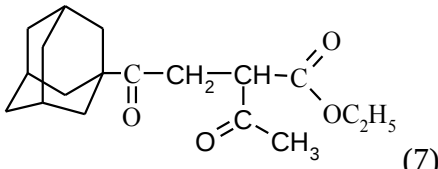
R = H, C₆H₅.

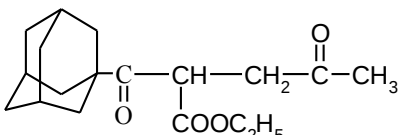
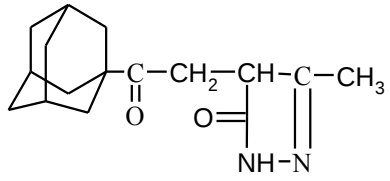
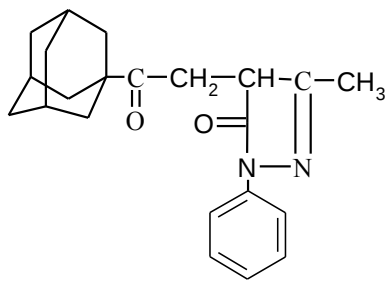
Характеристика продуктов реакций представлена в таблице.

Таблица

Характеристики продуктов реакций

Продукт	T пл., °C	ИК-спектр, ν, см ⁻¹	ПМР-спектр, δ, м.д. (J, Гц).	Выход, %
 (1 [1])	53-56 (этанол)	2912,2852 (C-H Ad) 1646, 1600 (C=O)	2,02 (3H, с, CH ₃) 5,45 (1H, с, CH=C) 15,45 (1H, с, OH)	78
 (2)	104-106 (этанол)	2908,2854 (C-H Ad) 1646 (C=O)	—	61
 (3)	193-195,5 (этанол)	3163 (N-H) 2905,2849 (C-H Ad) 1569 (C=N)	1,71 (3H, т, CH ₃) 1,85 (6H, с, Ad) 2,02 (3H, с, Ad) 2,15 (6H, с, Ad) 5,75 (1H, с, CH) 11,90 (1H, уш. с, N-H)	63

 (4)	73-76 (этанол)	2903,2847 (C-H Ad) 1569 (C=N) 779, 767, 700 (C-Наром)	1,50 (3H, т, CH ₃) 1,76 (6H, с, Ad) 1,85 (3H, с, Ad) 2,12 (6H, с, Ad) 6,01 (1H, с, CH) 7,31 (1H, м, C ₆ H ₅) 7,48 (2H, м, C ₆ H ₅) 7,51 (2H, м, C ₆ H ₅)	76
 (5)	180-182 (изо-пропанол)	3214 (N-H) 2908,2847 (C-H Ad) 1686 (C=O) 1662 (C=N)	—	40
 (6)	108-110 (этанол)	2904,2849 (C-H Ad) 2251 (C≡N) 1744 (C=Oэф) 1697 (C=Oкетон)	1,20 (3H, т, CH ₃) 1,63 (6H, с, Ad) 1,72 (6H, м, Ad) 2,00 (3H, с, Ad) 3,31 (1H, с, CH) 4,20 (2H, к, CH ₂) 4,33 (2H, к, CH ₂)	55
 (7)	45-46 (этанол)	2905,2848 (C-H Ad) 1735 (C=Oэф) 1697, 1679 (C=O)	1,15 (3H, т, CH ₃) 1,21 (3H, т, CH ₃) 1,68 (5H, с, Ad) 1,77 (6H, м, Ad) 2,00 (4H, с, Ad) 3,00 (1H, с, CH) 3,96 (2H, к, CH ₂) 4,10 (2H, к, CH ₂)	31

 (8)	88-92 (этанол)	2935,2850 (C-H Ad) 1758, 1743 (C=Окет.) 1685 (C=Оэф)	—	60
 (9)	244-247 (изо-пропанол)	3348 (N-H) 2901,2847 (C-H Ad) 1605 (C=Оамид)	—	47
 (10)	183-185 (изо-пропанол)	2908,2851 (C-H Ad) 1670 (C=Окет.) 1605 (C=Оамид)	—	60

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на приборе Shimadzu FTIR-8400S в тонком слое в таблетке KBr. Спектры ПМР сняты на приборе Bruker AM300, частота 300МГц, внутренний стандарт - TMS.

Общая методика синтеза соединений (1, 2).

В круглодонную колбу помещают 0,112 моль уксусного (1) или пропионового (2) ангидрида и 0,056 моль метиладамантилкетона, быстро приливают 10 мл $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ и кипятят с обратным холодильником в течение 8,5 часов. Затем смесь охлаждают в холодильнике 1 час. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат, перекристаллизовывают.

Общая методика синтеза соединений (6, 7, 8).

В круглодонную трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и холодильником с хлоркальциевой трубкой помещают эквимольное количество штеттеровского (8) ацетоуксусного (7), циануксусного (6) эфиров и металлического натрия в абсолютном диэтиловом эфире. Перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 24 часов, после чего добавляют в течение 2 часов эквимольное количество (1-адамантил)бромметилкетона (6, 7) ацетофенона (8). Реакционную смесь кипятят 2 часа с обратным холодильником, затем смесь выливают в воду, подкисляют 2% серной кислотой. Органический слой отделяют и сушат над бикарбонатом натрия. Растворитель отгоняют, осадок перекристаллизовывают.

Общая методика синтеза соединений (3, 4, 5, 9, 10).

Исходные дикетоны, дикетозэфиры растворяют в 15-20 мл этанола, при небольшом нагревании с обратным холодильником. Добавляют эквимольное количество гидразина (фенилгидразина, семикарбазида). Кипятят 3 часа. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают.

1. T. Sasaki, A. Nakanishi, M. Ohno.//J.Org.Chem.1982. Bd. 47. S. 3219-3224.
2. H. Stetter, E. Rauscher Chem. Ber. 1960. Bd. 93. S. 2054-2057.

Самарский государственный технический университет, Самара, serge-konkov@yandex.ru

Ю.Б. Коптелов

1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ N-АРИЛ-МАЛЕИМИДОВ К (Z)-1-АРИЛМЕТИЛЕНПИРАЗОЛИДИН-1-ИЙ-2-ИД-3-ОНАМ

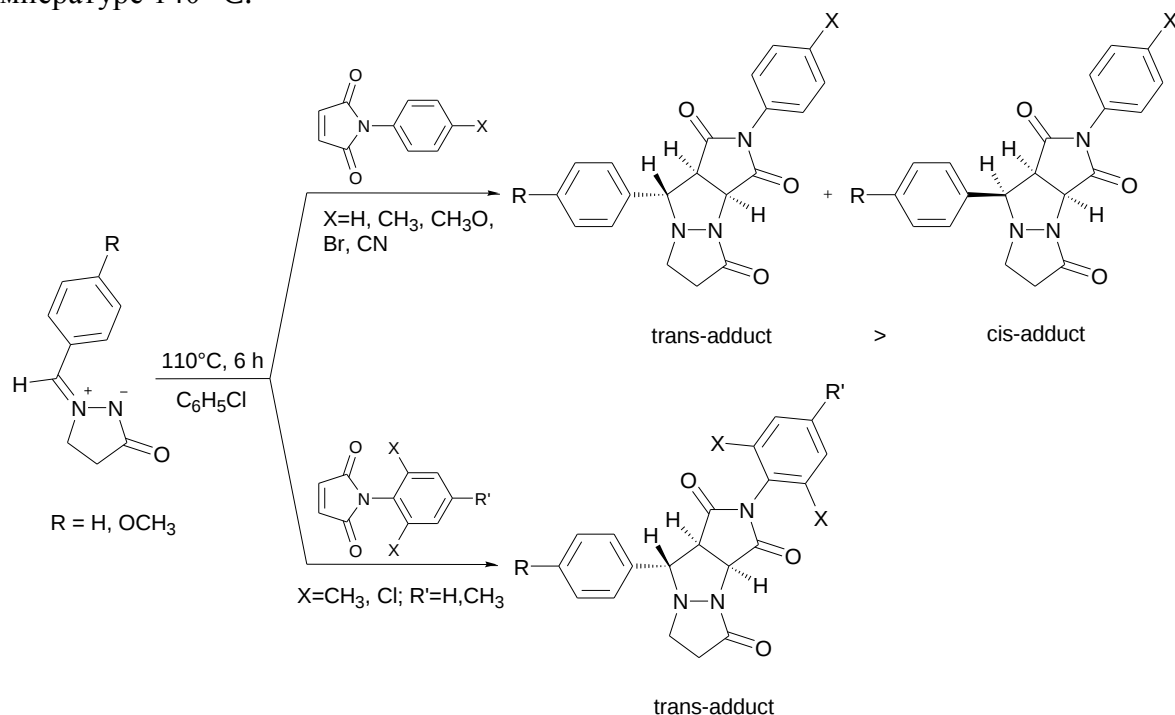
N-Арилмалеимиды являются удобными 1,3-диполярофилами для перехвата высокоактивных нестабильных азометиниминов, генерируемых при раскрытии диазиридинового фрагмента в 6-арил-1,5-диазабицикло[3.1.0]гексанах и 7-арил-1,6-диазабицикло[4.1.0]гептанах [1-4]. Одной из проблем при исследовании 1,3-диполярного циклоприсоединения к таким азометиниминам является установление конфигурации этих реакционноспособных интермедиатов, поскольку, например, при *E*-конфигурации азометинимина *экзо*-подход диполярофила должен приводить к *транс*-аддуктам циклоприсоединения, тогда как при *Z*-конфигурации – к *цис*-аддуктам. Соответственно при *эндо*-подходе стереохимия реакции противоположна. Однако из-за непродолжительного времени жизни нестабильных азометиниминов и склонности к изомеризации или димеризации непосредственное установление их конфигурации невозможно.

Имеющие в α -положении к атому азота оксо-группу стабильные аналоги азометиниминов, генерируемых из 6-арил-1,5-диазабицикло[3.1.0]гексанов, т.е. 1-арилметиленипиразолидин-1-ий-2-ид-3-оны существуют преимущественно в *Z*-конфигурации, даже при наличии в арильной группе двух *орто*-заместителей [5 и ссылки в ней]. Поэтому изучение стереоселективности 1,3-диполярного циклоприсоединения различных N-арилмалеимидов к таким азометиниминам позволило бы разрешить проблему установления конфигурации нестабильных азометиниминов, и, таким образом, уточнить пространственное течение реакций циклоприсоединения к ним.

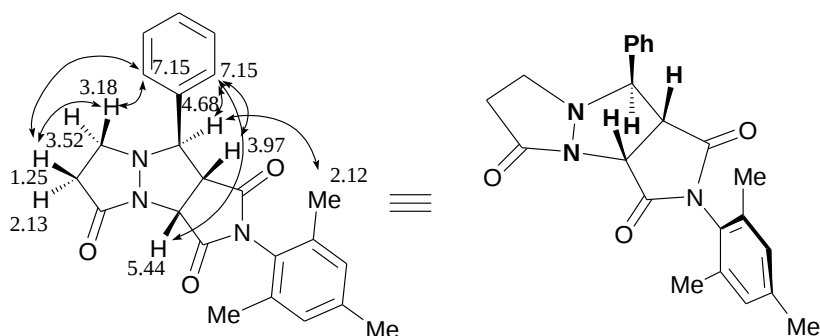
В качестве объектов исследования нами были выбраны две серии стабильных азометиниминов: 1-арилметиленипиразолидин-1-ий-2-ид-3-оны и 1-арилметилени-5,5-диметилпиразолидин-1-ий-2-ид-3-оны. Выбор последнего ряда был обусловлен тем, что при изученном нами недавно циклоприсоединении N-арилмалеимидов к азометиниминам, образующимся при термоллизе 1-метил-1,3,4,8b-тетрагидро[1,2]диазирино[3,1-а]изохино-лина и 1,3,3-триметил-1,3,4,8b-тетрагидро[1,2]диазирино[3,1-а]изохинолина, соотношение *транс*- и *цис*-изомеров составило 3-3.5:1 и 7-8:1, соответственно [6]. Введение объемного заместителя к центральному атому азометинового фрагмента значительно снижало вероятность подхода со стороны этого заместителя (*эндо*-подхода).

Нагревание 1-арилметиленипиразолидин-1-ий-2-ид-3-онов в присутствии N-арилмалеимидов, не имеющих *орто*-заместителей в арильной группе, в условиях, аналогичных использовавшимся ранее при термоллизе 6-арил-1,5-диазабицикло[3.1.0]гексанов и 7-арил-1,6-диазабицикло[4.1.0]гептанов, но в течение более продолжительного времени, привело к образованию смесей *транс*- и *цис*-продуктов циклоприсоединения, в которых (по данным ^1H ЯМР-спектроскопии реакционных

смесей) превалировали *транс*-изомеры. При проведении реакции в присутствии N-арилмалеимидов с заместителями в положениях 2 и 6 – N-мезитилмалеимида, N-(2,6-диметил-фенил)малеимида, N-(2,6-дихлорфенил)малеимида, а также N-(1-нафтил)малеимида – продуктами реакции являлись исключительно *транс*-изомеры. Причем в случае N-(1-нафтил)малеимида в спектре ^1H ЯМР реакционной смеси наблюдались два набора сигналов, отвечающих атропоизомерам *транс*-аддукта, а в перекристаллизованном продукте коалесценции этих сигналов не происходило даже при температуре 140 °С.

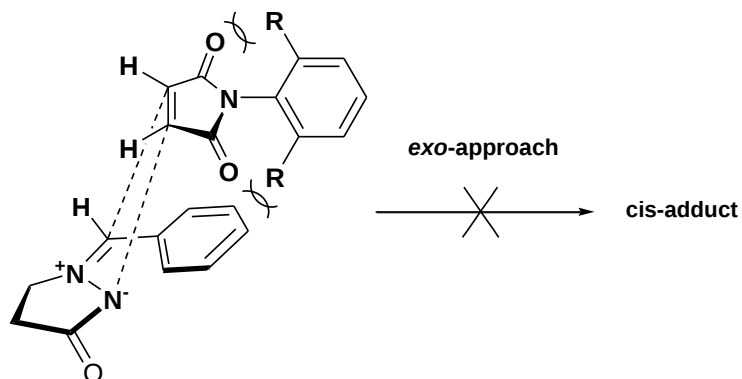


Конфигурация *транс*-аддуктов была однозначно определена по данным спектроскопии 2D ^1H ЯМР (NOESY). Основные пространственные взаимодействия, наблюдавшиеся в спектре аддукта (Z)-1-бензилиденпиразолидин-1-ий-2-ид-3-она и N-мезитилмалеимида, показаны на схеме:

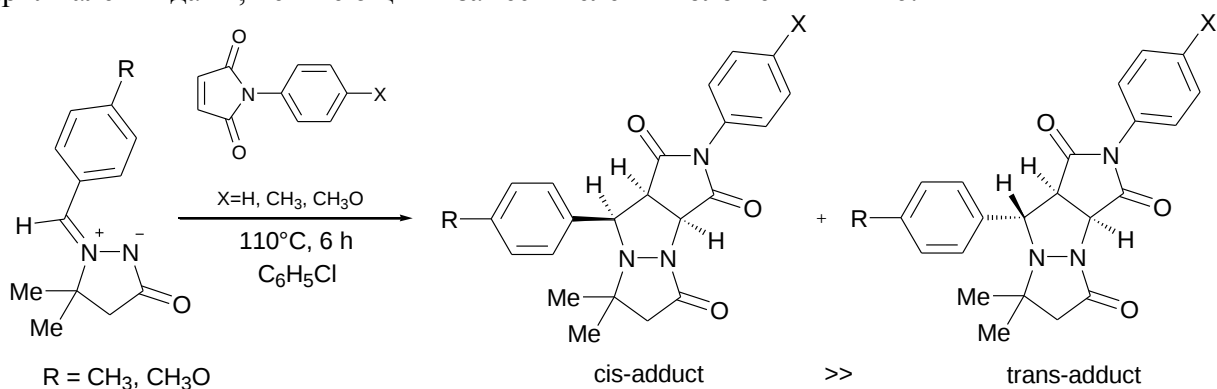


Определяющим для установления конфигурации полученного аддукта оказалось наличие кросс-пиков, отражающих взаимодействие между протонами метильных групп в мезитиле (δ 2.12 м.д.) и «бензильным» протоном (δ 4.68 м.д.), а также между *орто*-протонами фенильной группы (δ 7.15 м.д.) и всеми тремя протонами новообразованного цикла (при δ 3.97, 4.68 и 5.44 м.д.), что возможно только в *транс*-аддукте. Наблюдающиеся кросс-пики взаимодействия *орто*-протонов фенильной группы (δ 7.15 м.д.) и протонов при δ 1.25 и 3.18 м.д. указывают на *эндо*-расположение фенильной группы по отношению к диаза-мостику (см. схему выше). Следует отметить, что такая конформация является основной и в большинстве ранее полученных нами аддуктов с фрагментом пергидропиразоло[1,2-а]пирроло[3,4-с]пиразол-1,3-диона.

Образование исключительно *транс*-аддуктов при циклоприсоединении 2,6-дизамещенных N-арилмалеимидов может быть объяснено тем, что *экзо*-подход диполярофила, ведущий к *цис*-аддуктам, в этом случае весьма затруднен из-за пространственных взаимодействий между *орто*-заместителями в малеимиде и Z-расположенным фенильным кольцом, тогда как при *эндо*-подходе пространственные препятствия значительно меньше:

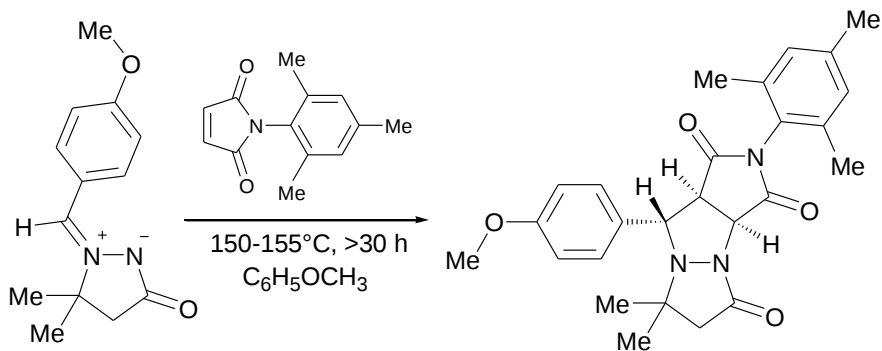


Введение в положение 5 (Z)-1-арилметиленипиразолидин-1-ий-2-ид-3-она двух метильных групп создает стерические препятствия теперь уже *эндо*-подходу 1,3-диполярофила, так что *цис*-аддукты являются практически единственными продуктами 1,3-диполярного циклоприсоединения при взаимодействии таких азометиниминов с N-арилмалеимидами, не имеющими заместителей в положениях 2 и 6:



Аналогично, только *цис*-аддукты в результате пространственно менее затрудненного *экзо*-подхода диполярофила наблюдались ранее и при взаимодействии (Z,4R*,5R*)-1-арилметилени-4-бензоиламино-5-фенилпиразолидин-1-ий-2-ид-3-онов с N-арилмалеимидами, не имеющими заместителей в положениях 2 и 6 [7].

При взаимодействии (Z)-5,5-диметил-1-(4-метоксибензилиден)пиразолидин-1-ий-2-ид-3-она с N-метилмалеимидом стерически затруднены оба подхода диполярофила, так что даже при проведении реакции при более высокой температуре (в кипящем анизоле) в течение >30 ч не наблюдалось полной конверсии исходных, но основным продуктом реакции оказался *транс*-аддукт.



Полученный результат свидетельствует о том, что стерические взаимодействия между *орто*-заместителями в N-арилмалеимиде и бензольным кольцом Z-азометинимина при *экзо*-подходе 1,3-диполярофила более значительны и оказывают большее влияние на стереохимический ход циклоприсоединения, чем препятствия, создаваемые метильными группами в положении 5 азометинимина при *эндо*-подходе диполярофила.

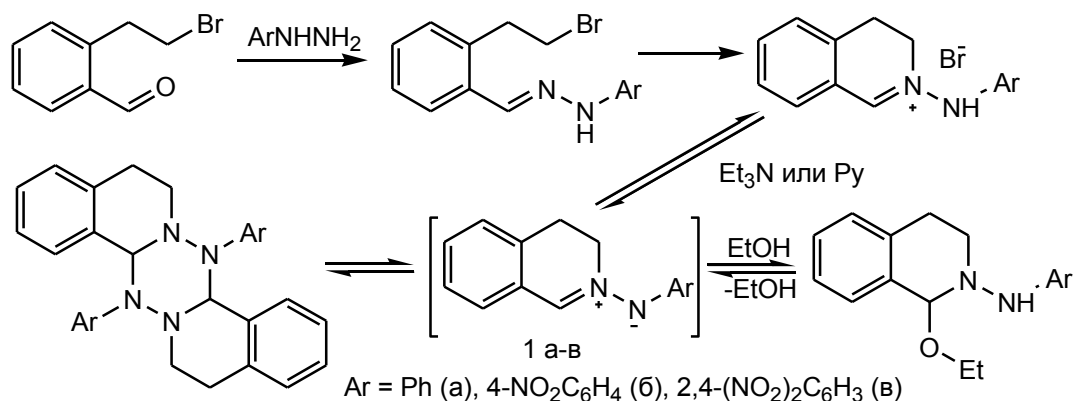
Следует также отметить, что в проведенных нами «холостых» экспериментах (при отсутствии в реакционной смеси 1,3-диполярофила) ни *Z*-/*E*-изомеризации, ни димеризации (Z)-1-арилметиленипиразолидин-1-ий-2-ид-3-онов в соответствующие производные дипиразола[1,2-а;1',2'-d]-1,2,4,5-тетразин-1,7-диона в диапазоне температур 110-150 °С нами не наблюдалось. Отсутствие изомеризации в *E*-азометинимины хорошо согласуется с данными, полученными для уже упоминавшихся (Z,4R*,5R*)-1-арилметилени-4-бензоиламино-5-фенилпиразолидин-1-ий-2-ид-3-онов, – повышение температуры способствовало изомеризации *E*-азометиниминов в *Z*-азометинимины, но не наоборот [8].

Литература

1. Коптелов Ю. Б., Ким М. Х., Молчанов А. П., Костиков Р. Р. // ЖОрХ. 1999. Т. 35. Вып. 1. 116-124.
2. Молчанов А. П., Сипкин Д. И., Коптелов Ю. Б., Костиков Р. Р. // ЖОрХ. 2001. Т. 37. Вып. 6. С. 888-898.
3. Молчанов А. П., Сипкин Д. И., Коптелов Ю. Б., Копф Ю., Костиков Р. Р. // ЖОрХ. 2003. Т. 39. Вып. 9. С. 1410-1417.
4. Коптелов Ю. Б., Уколов А. И. // ХГС. 2008 (в печати).
5. Turk C., Svete J., Stanovnik B., Golič L., Golič-Grdadolnik S., Golobič A., Selič L. // *Helv. Chim. Acta*. 2001. Vol. 84. No. 1. P. 146-156.
6. Коптелов Ю. Б., Сайк С. П., Молчанов А. П. // ХГС. 2008 (в печати).
7. Pezdirc L., Cerkovnik J., Pirc S., Stanovnik B., Svete J. // *Tetrahedron*. 2007. Vol. 63. No. 4. 991-999.
8. Pezdirc L., Jovanovski V., Bevk D., Jakše R., Pirc S., Meden A., Stanovnik B., Svete J. // *Tetrahedron*. 2005. Vol. 61. No. 16. 3977-3990.

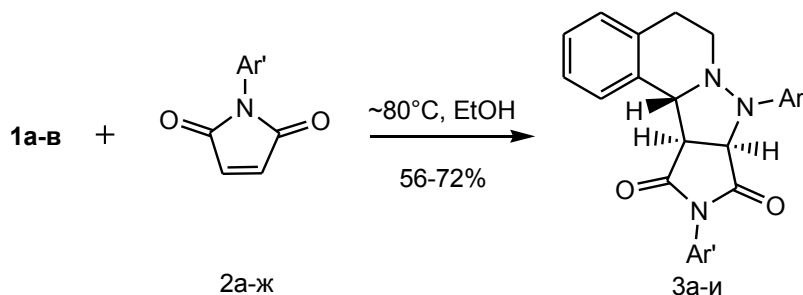
ГЕНЕРАЦИЯ *IN SITU* АЗОМЕТИНИМИНОВ СО СТРУКТУРНЫМ ФРАГМЕНТОМ 3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНА В ПРИСУТСТВИИ N-АРИЛМАЛЕИМИДОВ

1,3-Диполярное циклоприсоединение, обычно проходящее с высокой стереоселективностью, является эффективной методологией направленного синтеза сложных циклических соединений [1]. Азотетинимины – весьма реакционноспособные 1,3-диполи, которые могут вступать в реакции [3+2]-циклоприсоединения практически с любыми кратными связями, даже с такими малоактивными диполярофилами как нитрилы и основания Шиффа [2], что делает азотетинимины удобными синтонами для построения разнообразных функционально замещенных гетероциклических систем, как конденсированных, так и спиросоочлененных [3]. Одним из методов, позволяющих генерировать азотетинимины со структурным фрагментом 3,4-дигидроизохинолина *in situ*, является взаимодействие гидразинов с альдегидами, которое может сопровождаться димеризацией или присоединением спирта, если последний использовался в качестве растворителя [4].



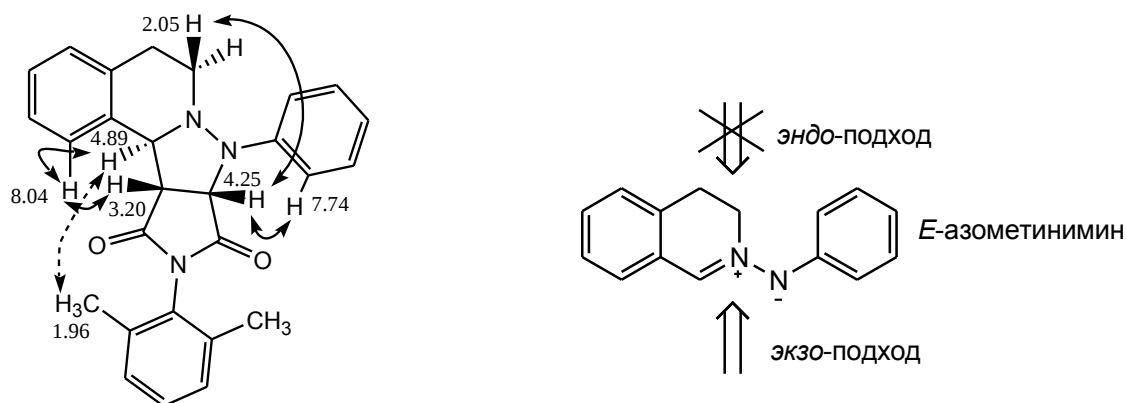
Известно, что циклоприсоединение N-метилмалеимида к азотетинимину *1a*, генерируемому каталитическим дегидрированием 2-фениламино-3,4-дигидроизохинолина, приводит исключительно к *транс*-аддукту [5], тогда как в случае аналогичных азотетиниминов с фенантридиновым фрагментом наблюдалось образование только *цис*-аддуктов [6]. Ранее нами было установлено, что циклоприсоединение N-арилмалеимидов, не имеющих заместителей в *орто*-положениях бензольного кольца, к лабильным азотетиниминам, образующимся *in situ* при термоллизе *цис*-N,N'-диалкилзамещенных диазиридинов [7] или *транс*-N,N'-диалкилзамещенных диазиридинов со структурным фрагментом 3,4-дигидроизохинолина [8], приводит к смеси обоих возможных диастереомеров, тогда как 2,6-дизамещенные N-арилмалеимиды образуют исключительно *транс*-аддукты.

Целью настоящей работы стало исследование стереоселективности циклоприсоединения N-арилмалеимидов к генерируемым *in situ* азотетиниминам *1a-v*. Азотетинимины *1a-v* вступали в реакции циклоприсоединения с N-арилмалеимидами 2, приводя к образованию исключительно *транс*-аддуктов 3, независимо от характера и положения заместителей в бензольных кольцах как имида, так и азотетинимина.



2: Ar' = Mes (a), Ph (б), 4-BrC₆H₄ (в), 4-MeOC₆H₄ (г), 4-NO₂C₆H₄ (д), 2,6-(CH₃)₂C₆H₃ (е), 2,6-Cl₂C₆H₃ (ж)
 3: Ar = Ph, Ar' = Mes (a), Ph (б), 4-BrC₆H₄ (в), 4-MeOC₆H₄ (г), 4-NO₂C₆H₄ (д), 2,6-(CH₃)₂C₆H₃ (е), 2,6-Cl₂C₆H₃ (ж); Ar = 4-NO₂C₆H₄, Ar' = Ph (к); Ar = 2,4-(NO₂)₂C₆H₃, Ar' = Mes (и)

Транс-конфигурация полученных продуктов циклоприсоединения была установлена по данным спектров 2D ЯМР ¹H (NOESY, C₆D₆), в которых наблюдался кросс-пик пространственного взаимодействия протона при δ 4.89 м.д. и протонов метильной группы при δ 1.96 м.д. При этом не наблюдалось кросс-пиков, отвечающих взаимодействию протонов метильных групп при δ 1.96 с протонами при δ 3.20 и 4.25 м.д., что возможно только при *транс*-конфигурации аддуктов. Наблюдаемые в спектре NOESY основные пространственные взаимодействия в аддукте *3e* представлены ниже:



Можно предположить, что азометинимины *1a-e* вступают в реакцию в менее предпочтительной *E*-форме (PM3), в которой повернутая относительно плоскости азометинимина фенильная группа блокирует *эндо*-подход диполярофила. Для *экзо*-подхода таких препятствий нет, поэтому и образуются исключительно *транс*-изомеры.

Литература

1. Daniel L. R. in Comprehensive Organic Synthesis, ed. Trost B. M., Pergamon Press. 1991. Vol. 5. P. 247-314. b) Oppolzer W. *ibid.* P. 315-399.
2. Grashey R., Leiternann H., Schmidt R., Adelsberger K. // *Angew. Chem.* 1962. Bd. 74. S. 491.
3. Grashey R., in 1,3-Dipolar cycloaddition chemistry, ed. A. Padwa, John Wiley & Sons, New York. 1984. Vol. 1. P. 733-814.
4. Schmitz E. // *Chem. Ber.* 1958, Bd. 91. 1495-1503; Huisgen R., Grashey R., Laur P., Leiternann H. *Angew. Chem.* 1960. Bd. 72. S. 416-417.
5. Grigg R., Heaney F., Idle J., Somasunderam A. // *Tetr. Lett.* 1990. Vol. 31. P. 2767-2770.
6. Tamura Y., Miki Y., Ikeda M. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1976. P. 1702-1705.

7. Молчанов А. П., Сипкин Д. И., Коптелов Ю. Б., Костиков Р. Р. // ЖОрХ. 2001. Т. 37. Вып. 6. С. 888-898.
8. Коптелов Ю. Б., Сайк С. П., Молчанов А. П. // ХГС 2008 (в печати).

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, koptelov@JK7283.spb.edu, saikil@yandex.ru

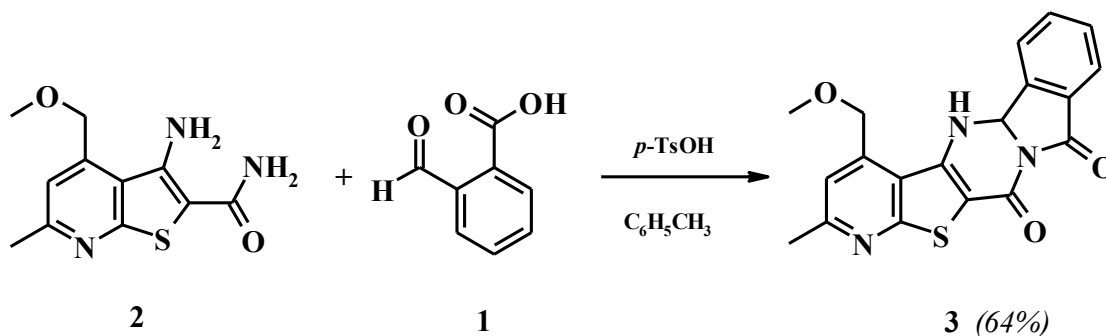
Е.С. Костенко, Е.А. Кайгородова, Л.Д. Конюшкин

АЛЬДЕГИДОКИСЛОТЫ В СИНТЕЗЕ СОПРЯЖЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В литературе описано применение β -альдегидокислот для получения гетероциклов [1, 2]. В продолжение наших работ по синтезу три- и поли-циклических гетеросистем [3-5] исследована реакционная способность *орто*-формилбензойной и 3-формил-1*H*-2-индолкарбоновой кислот с 3-амино-тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидом.

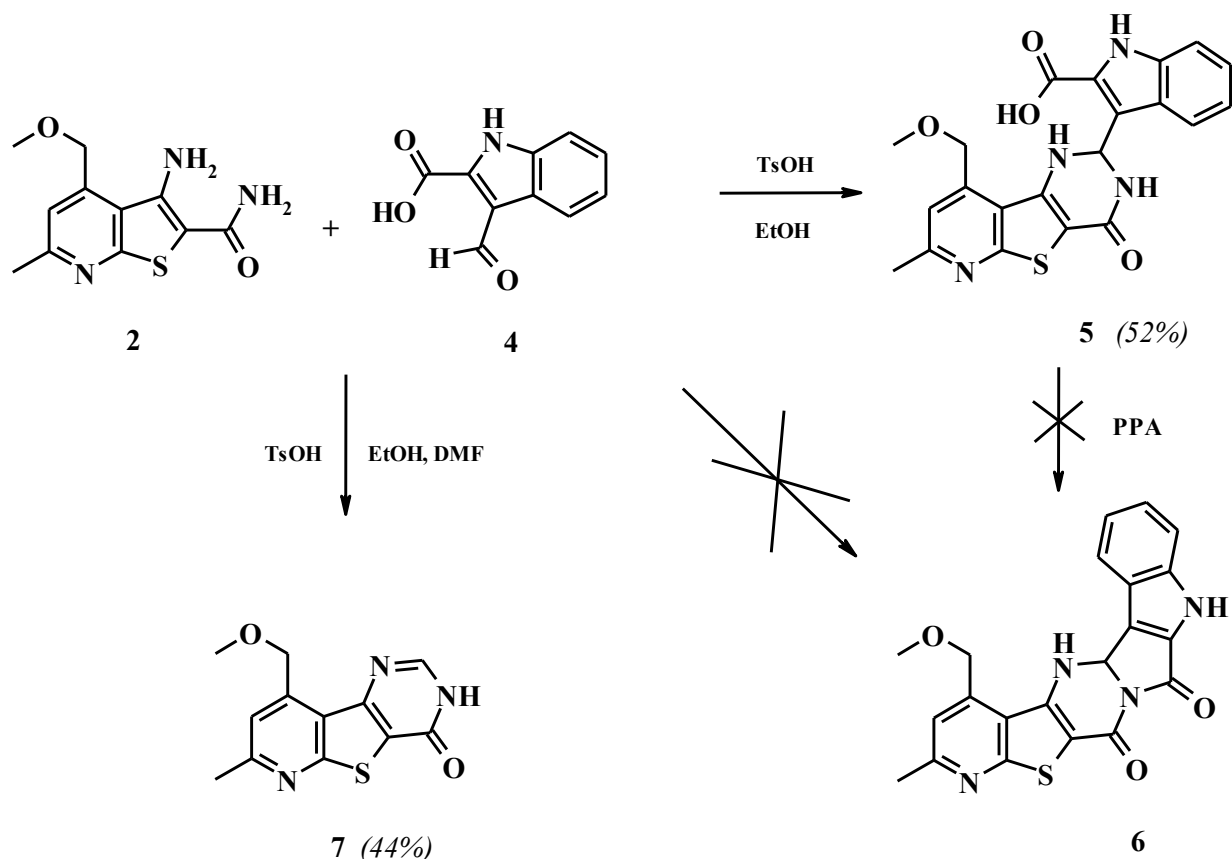
Установлено, что длительное кипячение (30 ч) *орто*-формилбензойной кислоты **1** с 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидом **2** в толуоле в присутствии кислотного катализатора приводит к пентациклической системе 6,8,12*b*,13-тетрагидропиридо[3'',2'':4',5']тиено[3',2':4,5]пиримидо-[2,1-*a*]изоин-дол-6,8-диону **3**.

Схема 1



Строение соединения **3** подтверждено совокупностью спектральных данных: ИК-, ЯМР ^1H -спектроскопией, масс-спектрометрией. Однозначно структура была установлена с помощью двумерного гомоядерного $\text{H}^1\text{-H}^1$ NOESY-спектра. Полученные данные свидетельствуют о большей реакционной способности альдегидной группы по сравнению с карбоксильной.

Взаимодействие 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидов **2** с 3-формил-1*H*-2-индолкарбоновой кислотой приводит к 3-(4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-2-ил)-1*H*-2-индолкарбоновой кислоте **5**. Попытка гетероциклизации соединения **5** в полифосфорной кислоте привела к осмолению реакционной смеси. Применение в качестве растворителя смеси EtOH-DMF (объемное соотношение 1:1) позволило повысить температуру реакции до 100 °С, однако, в этом случае был выделен не продукт гетероциклизации **6**, а трициклический дигидропиримидинон **7**. Последнее обстоятельство позволяет говорить о конкурентной реакции 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидов **2** с диэтилацеталем ДМФА, что находится в согласии с работой [6].



Экспериментальная часть

3-Метил-1-метоксиметил-6,8,12b,13тетрагидропиридо[3'',2'':4',5']тиено[3',2':4,5]пиримино[2,1-а]изоиндол-6,8-дион 3. Смесь 0,63 г (4,18 ммоль) *o*-формилбензойной кислоты 1 и 1,00 г (3,98 ммоль) 3-амино-6-метил-4-метоксиметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамида 2 растворяют при нагревании в 50 мл абсолютного толуола, добавляют несколько кристалликов *n*-толуолсульфокислоты и кипятят с насадкой Дина-Старка в течение 30 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают из теплого раствора, промывают 3 раза по 20 мл горячим этанолом и сушат на воздухе. Перекристаллизовывают из смеси изопропанол-ДМФА (объемное соотношение 1:1). Выход 0,93 г (64%). Т. пл. 288-289 °С. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3200 (N-H); 1730 (C=O); 1640 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 2,68 (с, 3H, CH_{py}); 3,45 (с, 3H, OCH_3); 4,97-5,05 (м, 2H, OCH_2); 6,52 (д, 1H, $J=8,0$, CH-NH); 7,39 (с, 1H, CH_{py}); 7,41 (д, 1H, CH-NH); 7,75-7,98 (м 4H, 3-6H $_{\text{Ar}}$). Найдено (%): C 62,17; H 4,33; N 11,42. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено (%): C 62,45; H 4,14; N 11,50.

3-(7-Метил-9-метоксиметил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-2-ил)-1H-2-индолкарбоновая кислота 5. Суспензию 0,79 г (4,18 ммоль) 3-формил-1H-2-индолкарбоновой кислоты 4 и 1,00 г (3,98 ммоль) 3-амино-6-метил-4-метоксиметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамида 2 в 75 мл абсолютного этанола нагревают до полного растворения, вносят каталитическое количество *n*-толуолсульфокислоты и кипятят с обратным холодильником, контролируя расход соединения 2 методом ТСХ (элюент толуол-этанол 10:3). Время реакции 10 ч. По окончании реакции образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из смеси изопропанол-ДМФА (объемное

соотношение 1:1). Выход 0,87г (52%). Т. пл. 235-236 °С с разложением. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3565 (ОН); 3290 (N-H); 3190 (N-H); 1670 (C=O); 1590 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 2,59 (с, 3H, CH_{py}); 3,18 (с, 3H, OCH_3); 4,68-4,77 (м, 2H, OCH_2); 6,80 (д, 1H, $J=8,0$, NH-CO_{пиримидина}); 6,94 (д, 1H, $J=8,0$, $\text{CH-NH}_{\text{пиримидина}}$); 7,09 (м, 1H, $5\text{H}_{\text{индола}}$); 7,26 (с, 1H, CH_{py}); 7,28 (м, 1H, $6\text{H}_{\text{индола}}$); 7,50 (д, 1H, $7\text{H}_{\text{индола}}$); 7,94 (д, 1H, $4\text{H}_{\text{индола}}$); 8,07 (д, 1H, $J=8,0$, $\text{NH-CH}_{\text{пиримидина}}$); 11,04 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{индола}}$); 13,53 (уш. с, 1H, COOH). Найдено (%): C 59,87; H 4,03; N 13,52. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): C 59,71; H 4,29; N 13,26.

7-Метил-9-метоксиметил-3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]-пиримидин-4-он 7 получают аналогично. В качестве растворителя используется смесь растворителей EtOH-DMF (объемное соотношение 1:1). Объем растворителя – 30мл. Время реакции – 16 ч (контроль по ТСХ). Выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой. Маточный раствор выливают в воду, образовавшиеся кристаллы отделяют, объединяют с первой фракцией и сушат. Кристаллы перекристаллизовывают из смеси этанол-ДМФА (объемное соотношение 1:2). Выход 0,46 г (44%). Т. пл. более 300 °С. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3180 (N-H); 1665 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 2,66 (с, 3H, CH_{py}); 3,50 (с, 3H, OCH_3); 5,21 (с, 2H, OCH_2); 7,51 (с, 1H, CH_{py}); 8,38 (с, 1H, $\text{N=CH-NH}_{\text{пиримидина}}$); 12,94 (уш. с, 1H, NH). Найдено (%): C 55,22; H 3,98; N 16,27. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено (%): C 55,16; H 4,24; N 16,08.

Литература

1. Мохамед Абдель-Монеим Махмуд, Василин В.К., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2006. № 11. С. 1742-1744.
2. Василин В.К., Мохамед Абдель-Монеим М., Милич А.А., Кайгородова Е.А., Стрелков В.Д., Крапивин Г.Д. // Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых. Материалы Международной научной конференции. Астрахань. 2006. С. 43-44.
3. Камбулов Е.Ю., Василин В.К., Кайгородова Е.А., Конюшкин Л.Д., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2003. № 2. С. 287-294.
4. Кайгородова Е.А., Василин В.К., Осипова А.А., Липунов М.М., Крапивин Г.Д. // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. 2004. Т. 47. Вып. 2. С. 107-114.
5. Костенко Е.С., Липунов М.М., Кайгородова Е.А., Конюшкин Л.Д. // ХГС. 2007. № 11. С. 1720-1732.
6. Кадушкин А.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г. // Хим.-фарм. журн. 1993. Том 27. №3. С. 40-43.

Кубанский государственный аграрный университет, kosten_kate@mail.ru

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук

Д.Ю. Косулина, В.К. Василин, Е.Ю. Гнездилов, Г.Д. Крапивин

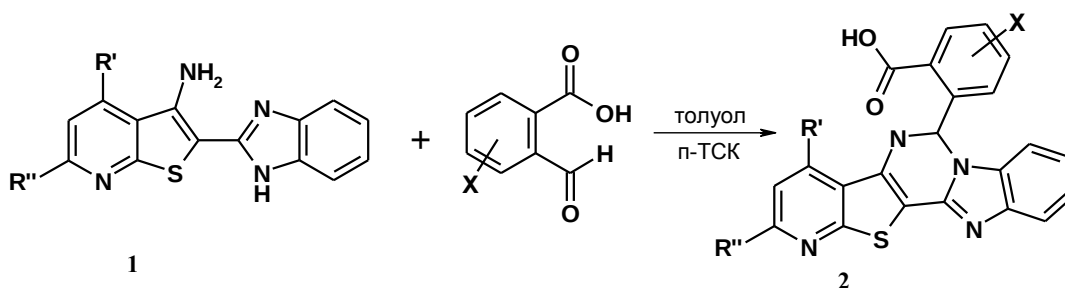
НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[2,3-В]ПИРИДИНА С ФОРМИЛБЕНЗОЙНЫМИ КИСЛОТАМИ

Ранее нами [1,2] описан синтез 3-амино-2-(бензимидазолил-2)тиено[2,3-b]пиридинов и показано, что в реакциях с андгидридами или ортоэфирами карбоновых кислот эти соединения гладко образуют пентациклические гетероароматические системы - бензо[4,5]имидазо[1,2-c]пиридо[3',2':4,5]-тиено[2,3-e]пиримидины, а в реакциях с

альдегидами - 5,6-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-с]пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-е]пиримиди-ны.

В продолжение исследований по использованию тиено[2,3-*b*]пиридинов в синтезе конденсированных гетероциклов нами изучены реакции 3-амино-2-(бензимидазол-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридинов **1** с *орто*-формилбензойной кислотой [3]. В условиях реакции реагирует только альдегидная группа формилбензойной кислоты, что приводит к замыканию пиримидинового кольца. Образующиеся аминокислоты **2** представляют самостоятельный интерес как объекты для дальнейших биологических и структурных исследований (схема 1).

Схема 1

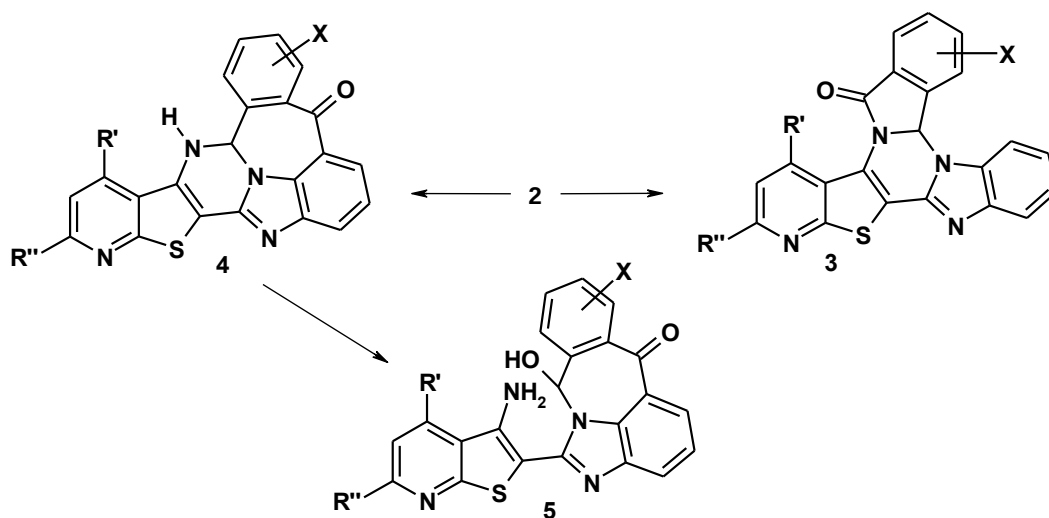


Для протекания внутримолекулярной дегидратации с участием карбоксильной группы в соединениях **2** необходимы более жесткие условия. Так, нагревание аминокислот **2** в ПФК при 110-120 °С приводит к получению новой гетероциклической системы - дифенилизойндоло[1',2':2,3]пиридо[3'',2'':4,5]тиено[3'2':4,5]пиримидо[1,6-*a*]бензимидазол-8(12*bH*)-она **3** [4].

При более детальном изучении реакционной смеси нами было обнаружено, что в данных условиях реализуются два варианта внутримолекулярной циклизации (схема 2): ожидаемое ацилирование по атому азота пиримидинового кольца, приводящее к продукту **3**, и электрофильное замещение атома водорода в ароматическом кольце бензимидазольного фрагмента. Результатом второго направления является образование тетраазо[6,7]циклогептаиндено[2,1-*a*]флуорен-4-онов **4**.

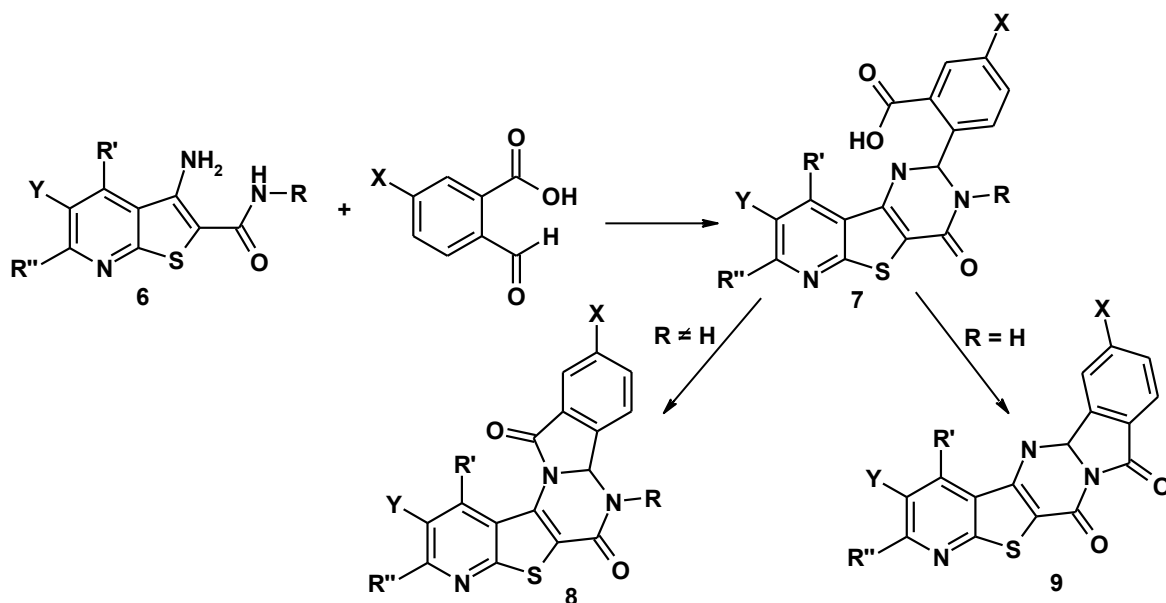
Методом колоночной хроматографии из реакционной смеси выделены также гидроксibenзо[с]имидазобензазепин-6(11*H*)-оны **5**, образующиеся, по нашему мнению, в результате гидролиза флуоренонов **4**.

Схема 2



Если рассматривать атом азота амидной группы в 2-карбамоилтиенопиридинах как своеобразный эквивалент азота пиррольного типа в молекуле бензимидазолилпроизводного, можно предположить возможность протекания похожих внутримолекулярных превращений при взаимодействии карбоксамидов тиенопиридинового ряда с формилбензойными кислотами (схема 3). Вторичные аминоксиды **6** ($R \neq H$) реагируют с формилбензойной кислотой подобно их бензимидазольным аналогам, давая при кипячении в толуоле кислоты **7**, при нагревании которых в ПФК происходит формирование изоиндолинонового фрагмента соединений **8**.

Схема 3



Для первичных аминоксидов ($R=H$) можно предположить два направления вторичной циклизации с участием карбоксильной группы: ацилирование по аминогруппе, либо по атому азота амидного фрагмента. Однако экспериментально было установлено, что единственным продуктом данных превращений является соединение линейного строения **9** – продукт циклизации по амидному атому азота. Следует отметить, что в этом случае не удастся выделить соответствующие аминокислоты **7**, т.к. вторичная циклизация протекает уже при нагревании в толуоле.

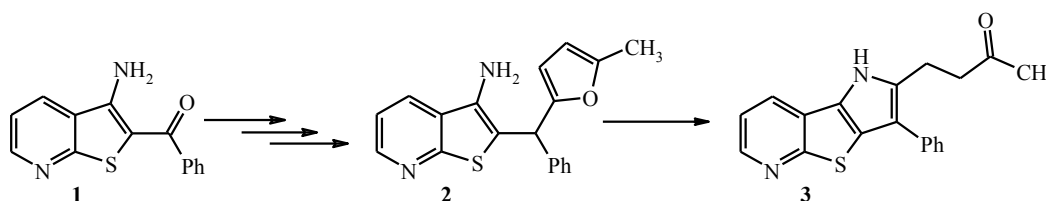
Литература

1. Кайгородова Е. А., Конюшкин Л.Д., Камбулов Е.Ю., Крапивин Г.Д. // *ХГС*. 1997. с. 856.
2. Камбулов Е.Ю., Василин В.К., Кайгородова Е.А., Конюшкин Л.Д., Крапивин Г.Д.// *ХГС*. 2003. С. 287.
3. Косулина Д.Ю., Василин В.К., Милич А.А., Сбитнева Е.А, Крапивин Г.Д. // Тез. докл. IX научной школы по органической химии ИОХ РАН, Москва. 2006. С. 211
4. Мохамед Абдель-Монейм Махмуд, Василин В.К., Крапивин Г.Д. // *ХГС*. 2006. С. 1742 – 1744
5. Косулина Д.Ю., Василин В.К., Крапивин Г.Д. // Тез. докл. X Молодежной конф. по органической химии, 26 ноября – 1 декабря, Уфа. 2007.

КЕТОНЫ РЯДА ТИЕНО[2,3-В]ПИРИДИНА В СИНТЕЗЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРРОЛОВ

2-Ацилтиено[2,3-в]пиридины ранее успешно использовались нами в синтезе конденсированных систем [1-3]. В настоящей статье представлены результаты работ, направленных на получение метановых структур ряда тиено[2,3-в]пиридина и исследование возможности их применения в синтезе конденсированных пирролов (Схема 1).

Схема 1



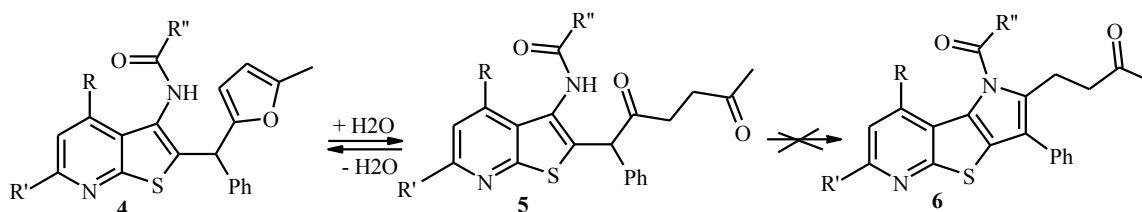
Синтез пиррольного кольца путем рециклизации фуранового фрагмента в о-аминоарилфурилметанах известен и описан в работах [4,5].

Перед восстановлением карбонильной группы соединений **1** аминогруппа была превращена в амидную. Этот прием позволяет не только предотвратить нежелательную самоконденсацию [2], но и облегчает проведение следующей за восстановлением стадии – алкилирования полученным спиртом замещенного фурана.

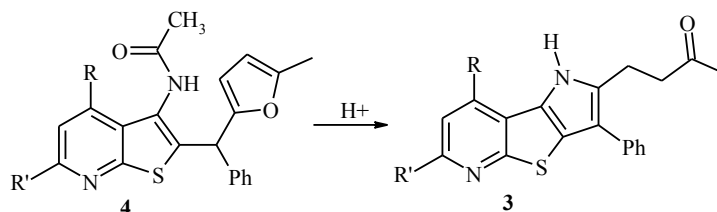
Фурилгетарилметаны **4** получены взаимодействием 2-метилфурана со спиртами **3** при эквимольном соотношении реагентов в диоксане в присутствии хлорной кислоты в качестве катализатора.

Проведенное исследование поведения метанов **4** в кислой среде (AcOH + соляная кислота или EtOH/HCl) показало, что характер протекающих превращений зависит от типа ацильного заместителя у атома азота. Соединения, имеющие арильный или гетарильный заместитель R'', при длительном кипячении (до 8 часов) в указанных условиях дают только продукты гидролитического раскрытия фуранового кольца **5** без образования продуктов рециклизации **3** (схема 2). Вероятно, низкая нуклеофильность атома азота ациламиногруппы не способствует циклизации и замыканию пиррольного цикла. Следует отметить, что в реакционной смеси устанавливается равновесие между исходными фуранами **4** и дикетонами **5**.

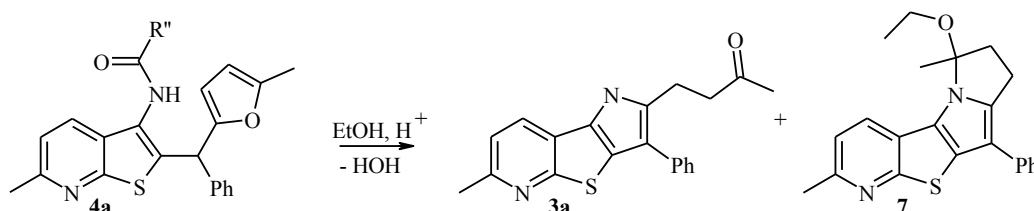
Схема 2



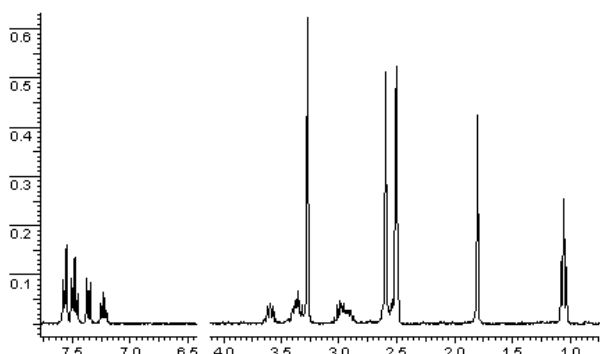
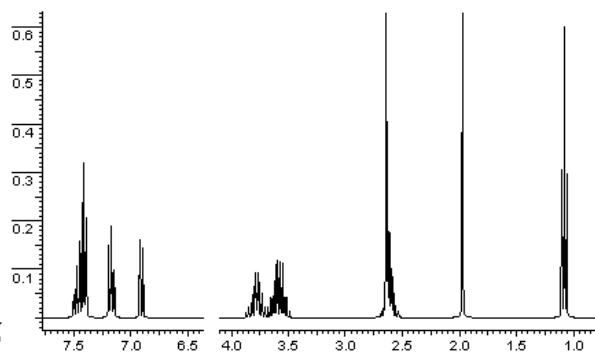
Ацетиламинопроизводные в тех же условиях гладко превращаются в продукт рециклизации – пирролотиенопиридины **3** (схема 3). Отметим, что процесс сопровождается реакцией деацетилирования, что приводит к образованию свободной аминогруппы, способной выступать в роли нуклеофила.



В случае монометилзамещенного тиенопиридина **4a** из реакционной смеси методом колоночной хроматографии удалось выделить вещество, которому по совокупности спектральных данных была приписана структура пирролизина **7** (схема 4, рис.1,2).



Продукт **7**, вероятно, образуется из соответствующего пирролотиенопиридина **3a** в результате внутримолекулярной циклизации с участием карбонильной группы и атома азота пиррольного фрагмента. Образующийся на первой стадии гетероциклический аналог полуаминаля далее взаимодействует с молекулой растворителя.

Рис.1 Экспериментальный спектр ЯМР¹H соединения **7**Рис.2 Расчетный спектр ЯМР¹H соединения **7**

Таким образом, показано, что характер защитной ацильной группы определяет направление протекающих превращений и состав продуктов трансформации метановых структур ряда тиено[2,3-*b*]пиридина в кислой среде.

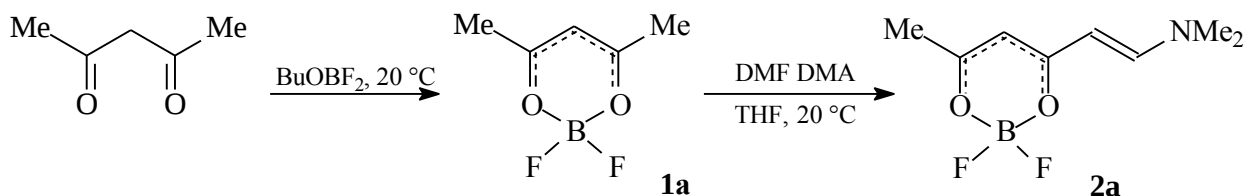
Литература

1. Василин В.К., Кайгородова Е.А., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2000. С.1565.
2. Василин В.К., Липунов М.М., Конюшкин Л.Д., Кайгородова Е.А., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2006. С.1582.
3. Липунов М.М., Костенко Е.С., Кайгородова Е.А., Фирганг С.И., Крапивин Г.Д. // Изв. вузов. Химия и химическая технология. 2005. Т.48. С.81.
4. Butin A.V., Stroganova T.A., Lodina I.V., Krapivin G.D. //Tetrahedron Lett. 2001. V.42. P.2031.
5. Butin A.V., Smirnov S.K., Stroganova T. A., Bender W., Krapivin G. D.// Tetrahedron. 2007. T.63. С. 474.

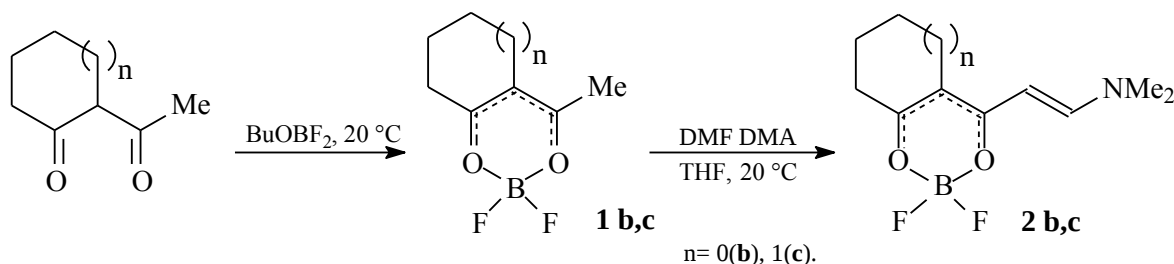
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДИФТОРБОР- β -ДИКЕТОНАТОВ С АЦЕТАЛЯМИ АМИДОВ

Дифторборные хелаты ароилацетонов способны реагировать с ацетальами амидов по метильной группе хелатирующего лиганда [1,2]. В рамках исследований реакционной способности бор-хелатов 1,3-дикетонов с целью применения их в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений мы провели конденсации диметилацетала диметилформамида (DMF DMA) с дифторборными хелатами ацетилацетона, 2-ацетилциклопентанона и 2-ацетилцилогексанона (**1 а-с**). Молекулы данных дифторбор- β -дикетонатов содержат несколько метильных (метиленовых) групп, способных участвовать в реакциях с электрофильными реагентами.

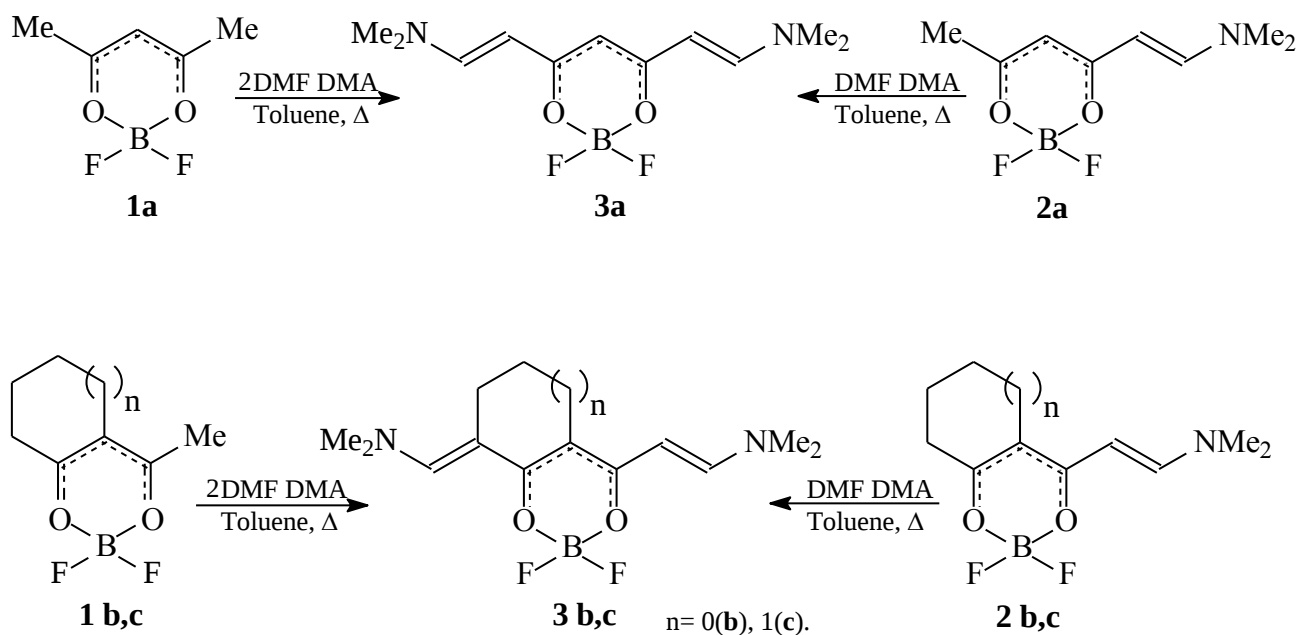
Найдено, что DMF DMA реагирует гладко с ацетилацетонатом **1а** по метильной группе хелата в ТГФ уже при комнатной температуре с образованием продукта конденсации - хелата **2а**.



В аналогичных условиях с DMF DMA (в соотношении 1:1) реагируют и дикетонаты **1 b,c**, причём реакция протекает региоселективно по метильной группе хелатирующего лиганда, и получаются соединения **2 b,c**.



Как оказалось, синтезированные таким образом хелаты **2 а-с** способны реагировать со второй молекулой DMF DMA, но в более жёстких условиях. Если две молекулы соли арилдиазония реагируют с ацетилацетонатом **1а** исключительно по одной и той же метильной группе хелата [3], то атака второй молекулы DMF DMA направляется по другой метильной или метиленовой группе хелата, и в результате с хорошими выходами образуются продукты конденсации **3 а-с**. Более того, хелаты **3 а-с** можно получить непосредственно из комплексов **1 а-с** в одну стадию, если в реакцию вводить 2 эквивалента ацетала.



Хелаты **2 а-с** и **3 а-с**, выделенные с выходами 75-95%, представляют собой устойчивые на воздухе кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, пиридине, хлороформе и ацетоне. Следует отметить, что с увеличением числа диметиламиновинильных заместителей растворимость соединений снижается, а их окраска переходит из оранжево-жёлтой в фиолетовую. В спектрах ЯМР¹¹B комплексов **2 а-с** и **3 а-с** наблюдаются сигналы в области ~ 0 м.д., соответствующие четырёхкоординированному атому В, а в масс-спектрах присутствуют пики молекулярных ионов $[M]^+$ и ионов $[M-NMe_2]^+$. Спектры ЯМР ¹H в CDCl₃ характеризуются одним набором сигналов с синглетами протонов от групп NMe₂ в области ~ 3.0 - 3.3 м.д. и синглетами протонов СН хелатного кольца при ~ 6.0 - 6.5 м.д. Для дублетов от протонов при двойной связи диметиламиновинильной группы соединений **2 а-с** и **3 а-с** при ~ 4.6 - 4.9 м.д. и 7.6 м.д., КССВ составляет ~ 12 Гц, что соответствует *E*-конфигурации этих енаминов.

Хелаты **2** и **3** являются удобными исходными реагентами для построения гетероциклических систем.

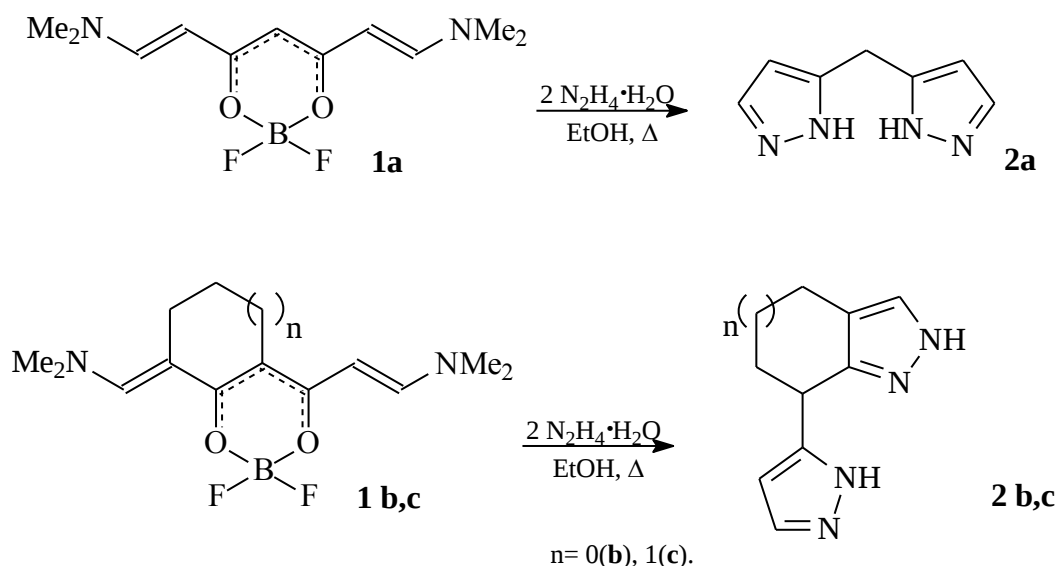
Литература

1. G.A. Reynolds, J.A. Van Allan, *J. Heterocycl. Chem.*, 1979, **16**, 369.
2. В.А.Дорохов, И.В.Кравцов, П.А.Беляков, С.В.Баранин. *Изв.АН. Сер.хим.*, 2006, № 5, 867 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2006, **55**, 898].
3. И.В.Кравцов, П.А.Беляков, С.В.Баранин, В.А.Дорохов. *Изв.АН. Сер.хим.*, 2007, №8,1502 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2007, **56**, 1561].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российской академии наук (программа фундаментальных исследований Президиума РАН «Развитие методологии органического синтеза и создание соединений с ценными прикладными свойствами»).

СИНТЕЗ ДИ(ПИРАЗОЛ-3(5)-ИЛ)МЕТАНА И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Дипиразол-1-ил- и дипиразол-4-илалканы нашли широкое применение в координационной химии, благодаря способности к образованию комплексных соединений с различными металлами. Напротив, ди(пиразол-3-ил)алканы остаются труднодоступными и, как следствие, почти не изученным классом соединений. Ранее нами были получены диметиламиновинильные производные дифторбор- β -дикетонатов, которые оказались удобными реагентами для синтеза функционально замещённых 5-ароилметилпиразолов [1] и производных пиразоло[1,5-с]пиримидина [2]. В продолжение этих исследований мы изучили действие гидразингидрата на дифторборные хелаты β -дикетонов, содержащие два диметиламиновинильных заместителя (**1 a-c**). Найдено, что комплексы данного типа способны реагировать с двумя эквивалентами гидразингидрата с образованием, соответственно, дипиразолилметана **2a**, пиразолил-триметиленпиразола **2b** и пиразолил-тетраметиленпиразола (7-(пиразол-3(5)-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазола) **2c**.



Соединения **2 a-c** представляют собой белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в ДМСО, ацетонитриле, этаноле, этилацетате, диоксане и ацетоне. Спектры ЯМР ^1H соединений **2 a-c** в ДМСО- d_6 характеризуются наличием синглета от CH_2 (для **2a**) или мультиплета от CH (для **2b,c**) в области $\sim 3.9\text{--}4.2$ м.д., сигналов протонов пиразольного цикла $\text{H}(3)$ и $\text{H}(4)$ при ~ 7.5 м.д. и 6.0 м.д. соответственно и уширенного синглета протона NH -группы в области ~ 12.5 м.д.

Соединения **2 a-c** можно рассматривать как потенциальные бидентатные лиганды для получения координационных соединений с металлами. Кроме того, на примере дипиразолилметана **2a**, мы продемонстрировали, что соединения этого типа представляют собой удобные блоки для конструирования новых гетероциклических систем. Реакцией **2a** с DMF DMA в присутствии DBU был получен с выходом 69% 9-диметиламино-4*H*,9*H*-дипиразоло[1,5-*c*:5',1'-*f*]пиримидин **3** – представитель ранее неизвестной гетероциклической системы.



Строение трициклического соединения **3** подтверждено данными масс-спектрометрии, ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии и двумерной спектроскопии ЯМР $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$. Так, масс-спектр характеризуется слабым пиком молекулярного иона $[\text{M}]^+$ и интенсивным пиком иона $[\text{M}-\text{NMe}_2]^+$. Сигналы протонов группы Me_2N в спектре ЯМР ^1H наблюдаются в виде синглета при 2.29 м.д., протоны CH_2 группы - в виде двух дублетов с КССВ 20.5 Гц при 4.11 м.д. и 4.24 м.д., сигнал протона Н(9) находится в области 7.00 м.д., а сигналы протонов H_α и H_β от обоих пиразольных колец выходят одним набором сигналов при 7.64 м.д. и 6.21 м.д.

Следует отметить, что в процессах циклизации соединений **2 а-с** могут быть, очевидно, использованы и другие одноуглеродные синтоны.

Литература

1. В.А.Дорохов, И.В.Кравцов, П.А.Беляков, С.В.Баранин. *Изв.АН. Сер.хим.*, 2006, № 5, 867 [Russ. Chem. Bull., Int. Ed., 2006, **55**, 898].
2. В.А.Дорохов, И.В.Кравцов, П.А.Беляков, С.В.Баранин. *Изв.АН. Сер.хим.*, 2007, 992 [Russ. Chem. Bull., Int. Ed., 2007, **56**, 1028].

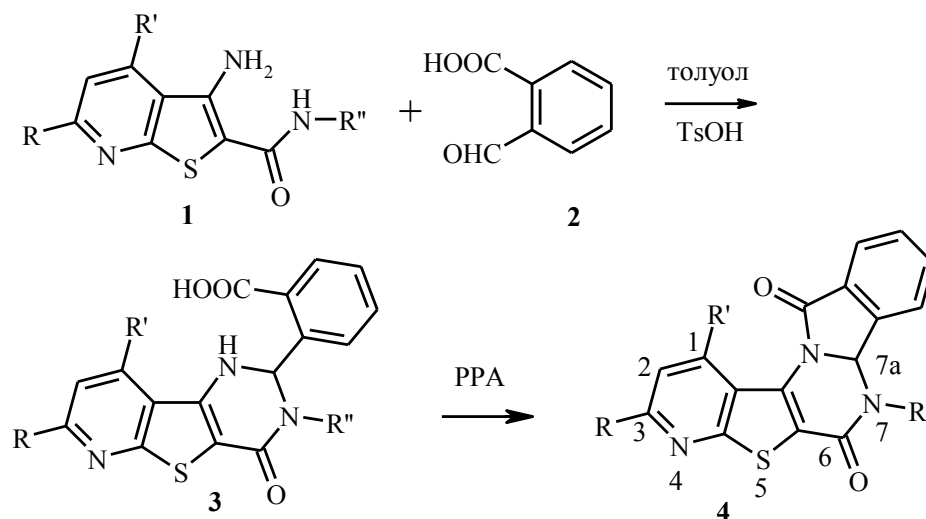
Работа выполнена при финансовой поддержке Российской академии наук (программа фундаментальных исследований Президиума РАН «Развитие методологии органического синтеза и создание соединений с ценными прикладными свойствами»).

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии наук, Москва,
KravtsovIV@yandex.ru

Г.Д. Крапивин, В.К. Василин, Д.Ю. Косулина

МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА 1,3-ДИМЕТИЛ-7-ФЕНИЛ-7,7А-ДИГИДРОПИРИДО[3",2":4",5"]- ТИЕНО[2',3':5,6]ПИРИМИДО[2,1-А]ИЗОИНДОЛ-6,12-ДИОНА

Ранее нами [1] и рядом авторов [2, 3] сообщалось о реакциях бинуклеофилов, 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидов **1**, с моноэлектрофилами - карбонильными соединениями, приводящих к конденсированным трициклическим системам 2,3-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(1*H*)-она. В настоящей работе мы описываем молекулярную и кристаллическую структуру одного из продуктов взаимодействия **1** с биелектрофилом – орто-формилбензойной кислотой – конденсированную пентациклическую систему, возникающую в ходе двух стадийного синтеза:



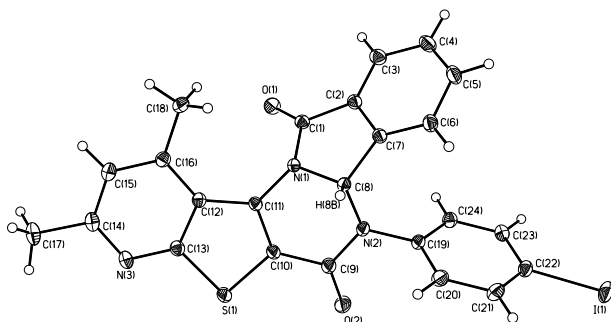
Соединения **3** получены кипячением **1** и **2** в толуоле в присутствии каталитических количеств толуолсульфокислоты. Непродолжительное нагревание аминокислот **3** в полифосфорной кислоте приводит к пентациклическим продуктам **4**.

На первый взгляд соединения **4** представляют собой молекулы с внутримолекулярной перегруженностью ("intermolecular overcrowding molecules" по определению К.А. Коулсона). Более того, в конденсированной пентациклической системе только один атом – атом углерода 7a – имеет sp^3 -гибридизацию. Поэтому представлялось интересным исследовать стереостроение такого рода молекул методом рентгено-структурного анализа.

На рис. 1 представлена проекция пространственной структуры 7-(4-иодофенил)-1,3-диметил-7,7a-дигидропиридо[3'',2'':4',5']тиено[2',3':5,6]пиримидо[2,1-*a*]изоин-дол-6,12-диона. Молекула в целом не плоская, представляет собой комбинацию нескольких плоских фрагментов.

Тетрагидропимидионовый цикл имеет конформацию слегка искаженной софы, у которой атомы азота N(1) и N(2) вместе с атомами углерода C(1), C(9) и C(10) образуют основание софы, а группировка N(1)-C(8)-N(2) – спинку софы. Угол между этими плоскостями составляет 138.7° . Плоский тиенопиридиновый фрагмент располагается в плоскости основания софы. Этой же плоскости принадлежит и атом кислорода амидной группы O(2).

Рис. 1. Проекция пространственной модели структуры 7-(4-иодофенил)-1,3-диметил-7,7a-дигидропиридо[3'',2'':4',5']тиено[2',3':5,6]пиримидо[2,1-*a*]изоин-дол-6,12-диона по данным РСА



Плоский изоиндольный фрагмент расположен под углом 109.6° к плоскости спинки софы, в результате угол между плоскостями

тиенопиридинового и изоиндольного фрагментов составляет 84.6° , что практически исключает сопряжение между амидным азотом N(1) и тиофеновым циклом. И в то же время, такое расположение тиенопиридинового и изоиндольного фрагмента практически исключает внутримолекулярный контакт между заместителем в положении 1 и амидным

кислородом O(1). Атом углерода C(8) – единственный, имеющий sp^3 -гибридизаци., также не имеет каких-либо искажений валентных углов и связей. Отметим необычное расположение фенильного заместителя у амидного азота N(2): Фенильный заместитель повернут практически перпендикулярно к плоскости основания софы, что также исключает сопряжение его π -системы с n -электронами атома азота.

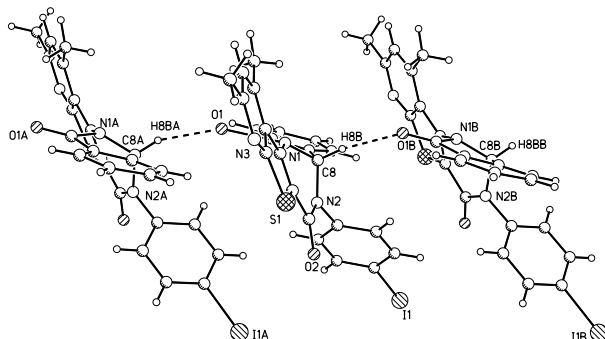


Рис. 2. Упаковка молекул в монокристалле

Интересна также особенность упаковки молекул в кристаллической ячейке (рис. 2) – молекулы связаны между собой необычной водородной связью, в которой участвуют атомы водорода sp^3 -гибридного метинового звена и амидного кислорода O(1). Параметры водородной связи: межатомные

расстояния O(1B)...H(8B) и O(1B)...C(8) соответственно равны 2.29 Å и 3.144(2) Å, угол O(1B)...H(8B)-C(8) равен 124°.

Таким образом, благодаря наличию sp^3 -гибридного атома углерода в составе пентациклической конденсированной системы, молекула не имеет никаких стерических напряжений и внутримолекулярных контактов и не имеет каких-либо заметных отличных от стандартных межатомных расстояний.

Литература

1. Кайгородова Е.А., Василин В.К. и др. // Известия вузов. Химия и хим. технология. 2004.. Т.47. Вып.2. С.107-113.
2. Beck J.R., Yahner J.A. // J. Org. Chem., 1973, Vol. 38, P.245 - 24522.
3. Bakhite E. A., Al-Sehemi A. G., Yamada Y. // J. Heterocycl. Chem., 2005, Vol. 42, P. 1069-1077.

Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, krapivin@kubstu.ru

В.Б. Кривошеев, А.В. Великородов, А.К. Куанчалиева

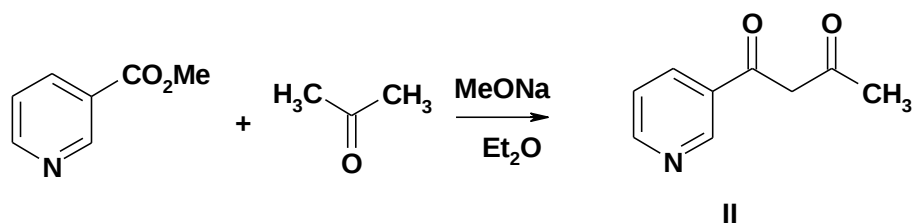
СИНТЕЗ 2-МЕТИЛ-1-МЕТОКСИКАРБОНИЛ-5-МЕТОКСИКАРБОРБОКСАМИДО-3-(3-ПИРИДИНИЛКАРБОНИЛ)-1Н-ИНДОЛА

Известно, что моно- и дисульфонильные производные *para*-бензохинондиимина достаточно легко взаимодействуют с многими СН-кислотами, образуя соответствующие аддукты присоединения по Михаэлю с хорошими выходами. В этом отношении они отличаются от *para*-бензохинонов, которые взаимодействуют с такими реагентами неоднозначно.

Из химических превращений продуктов реакций Михаэля СН-кислот с *n*-бензохинондиимидами значительный синтетический интерес представляет циклизация производных β -дикетонов, β -кетозэфиров и β -тозилзамещенных кетонов в соответствующие индолы, структура которых зависит как от условий циклизации, так и от природы заместителей при атомах азота *para*-бензохинондиимида [1].

Ранее нами [2-5] изучены реакции β -дикарбонильных соединений с *N*-алкоксикарбонилпроизводными *n*-бензохинондиимина и установлены, наряду с общим характером превращений аддуктов Михаэля, особенности, обусловленные спецификой карбаматной группировки, способностью дикарбонильного фрагмента к енолизации и гетероциклизации; получены производные индола, содержащие при атоме C^5 карбаматную функцию.

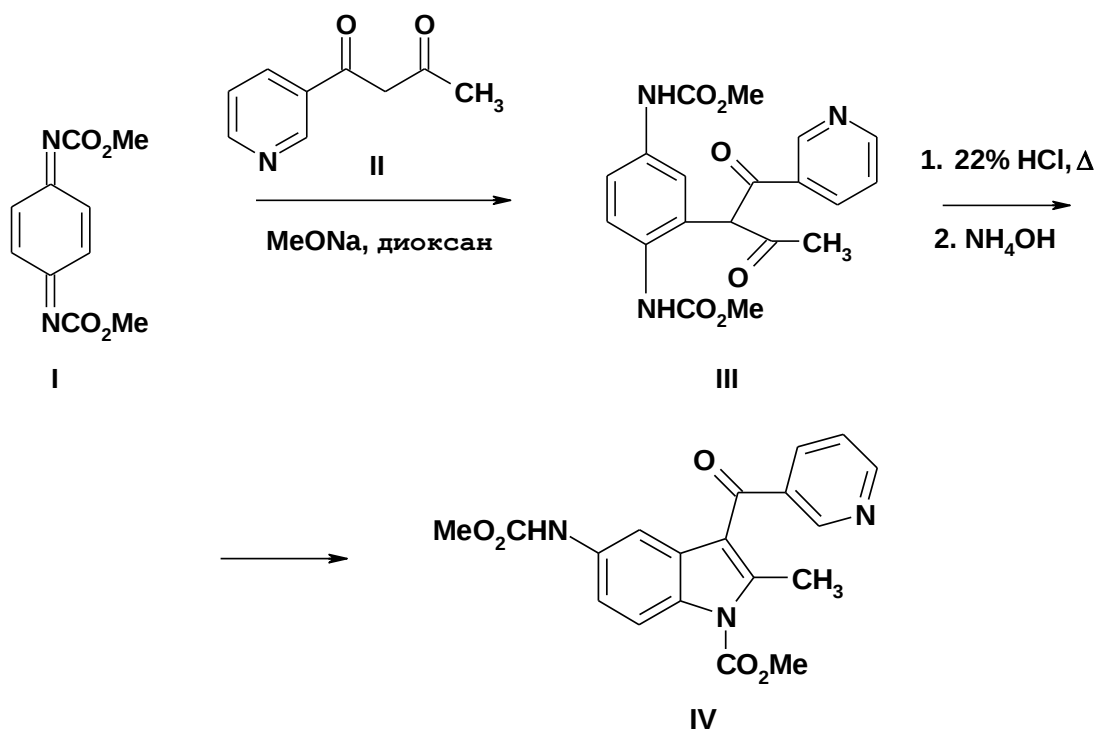
В развитие этих исследований и с целью получения карбаматных производных, содержащих в своей структуре пиридиновый фрагмент, присутствующий во многих лекарственных препаратах, нами изучено взаимодействие *N,N'*-диметоксикарбонил-*n*-бензохинондиимина (I) с 1-(3-пиридил)-1,3-бутандионом (II) в диоксане в присутствии метоксида натрия. Процесс осуществляли посредством выдержки реакционной массы при 20 °С в течение 8 ч. β -Дикетон (II) был получен, в свою очередь, конденсацией ацетона с метилизоникотинатом в присутствии метоксида натрия.



Установлено, что продуктом реакции хинондиимина (I) с β -дикетоном (II) является соответствующий аддукт 1,4-присоединения по Михаэлю ароматической структуры (III).

Строение диметил2[2-(оксо-1-(3-пиридинилкарбонил)пропил-1,4-фенилен]бискарбама-та (III) подтверждена методом ИК спектроскопии.

Кипячением соединения (III) в 22 %-ной соляной кислоте в течение двух часов и последующей нейтрализации кислоты 25 %-ным водным аммиаком был получен продукт индольной циклизации (IV).



Строение 2-метил-1-метоксикарбонил-5-метоксикарбониламино-3-(3-пиридинилкарбо-нил)-1H-индола (IV) подтверждено ИК и ЯМР ^1H спектрами. В спектре ЯМР ^1H присутствуют синглетные сигналы десяти протонов метильной группы при атоме C^2 , групп NHCO_2Me , NCO_2Me , H^4 соответственно при 2.64, 3.73, 3.96, 8.48 м.д, а также мультиплетный сигнал четырех ароматических протонов в области 8.08-8.19 м.д., дублетный сигнал протона H^4 при 8.58 м.д. (J 5. 2 Гц), синглетный сигнал протона $\text{H}^{2'}$ при 8.85 м.д., уширенный синглетный сигнал одного протона группы NH при 8.65 м.д.

Согласно прогнозу по системе PASS индол IV может проявлять анальгетическую (Pa 0.81), антитромботическую (Pa 0.54) и нейропротекторную (Pa 0.58) активности.

Литература

1. Velikorodov A.V. Quinones and Quinoids in Synthesis and Modification of Indoles // InterBioScreen Monograph Series "Selected Methods for Synthesis and Modification of Heterocycles", Kartsev V.G. Ed., Moscow, 2004, Vol 3. P.364-405.
2. Великородов А.В., Мочалин В.Б. // ЖОрХ. 1998. Т.34. Вып. 10. С. 1555-1558.
3. Великородов А.В., Мочалин В.Б. // ЖОрХ. 2001. Т. 37. Вып. 7. С. 1100-1101.
4. Великородов А.В., Мухин А.А., Шинкарь Е.В. // Изв. вузов. Сер. Химия и хим. технология. 2003. Т.46. Вып. 2. С. 50-52.
5. Великородов А.В. // ЖОрХ. 2004. Т.40. Вып. 5. С.723-725.

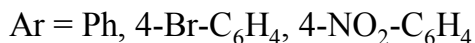
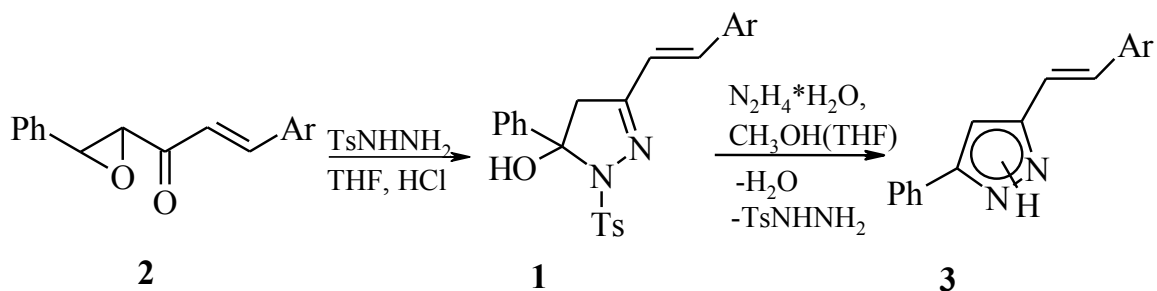
Астраханский государственный университет, Астрахань, avelikorodov@mail.ru

Н.М. Кузьменок, Т.А. Ковальчук

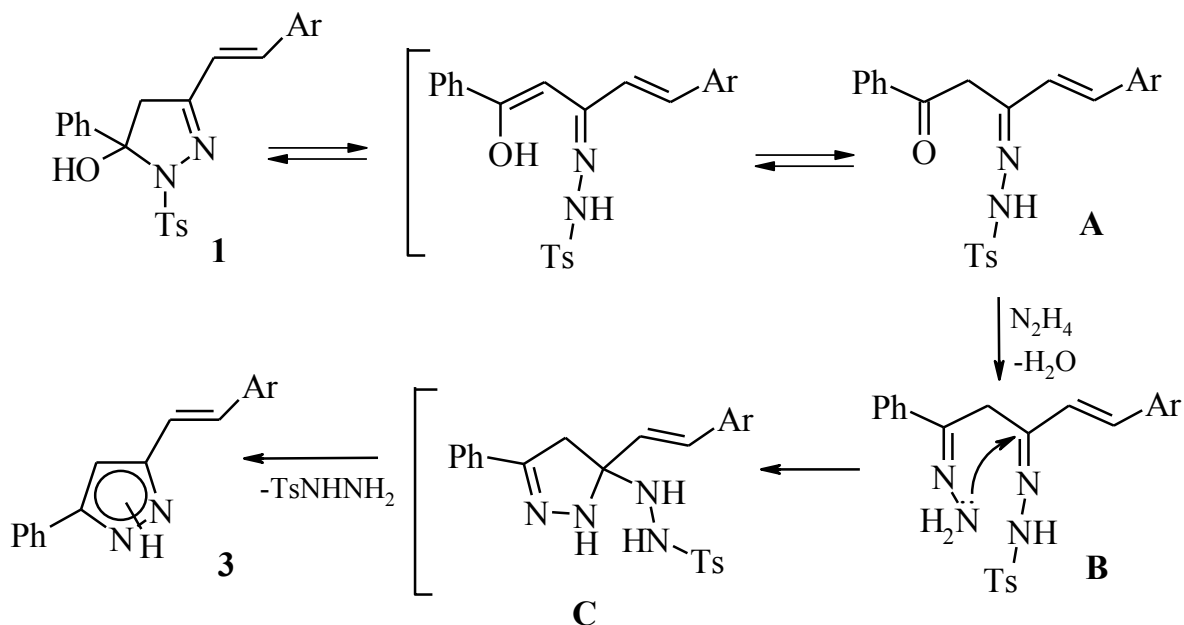
СИНТЕЗ РЕГИОИЗОМЕРНЫХ 3(5)-арил-5(3)-(2-АРИЛВИНИЛ)-NH-ПИРАЗОЛОВ НА ОСНОВЕ НЕНАСЫЩЕННЫХ ЭПОКСИКЕТОНОВ

Ранее нами сообщалось о прямом замещении гидроксильной группы в 3-(2-арилвинил)-5-гидрокси-1-тозил-5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразолах на аминную, которое реализуется благодаря способности используемых субстратов к кольчато-цепной таутомерии [1], при этом реакция осуществляется в достаточно мягких условиях. Это превращение послужило основанием для дальнейшего исследования возможности рециклизации легкодоступных 5-гидрокс-2-пиразолинов **1**, получаемых реакцией ненасыщенных эпоксикетонов **2** с тозилгидразином в апротонных растворителях в условиях кислотного катализа, под действием других N-нуклеофилов, в частности, гидразингидрата и фенилгидразина.

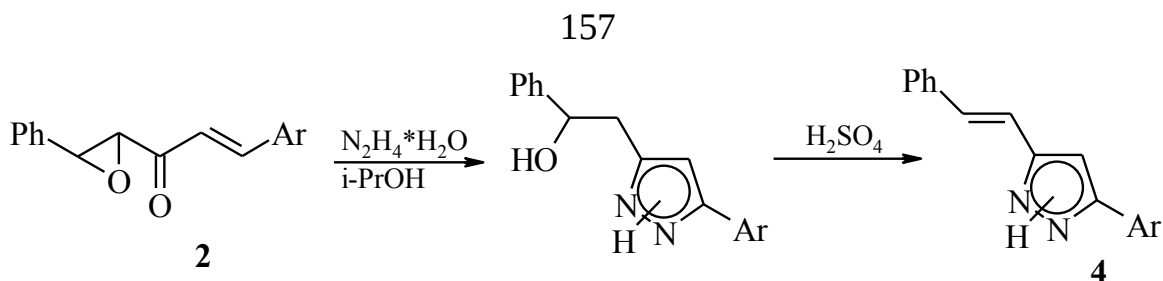
Оказалось, что при использовании в реакции с 3-(2-арилвинил)-5-гидрокси-1-тозил-5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразолами **1** в качестве нуклеофила гидразингидрата с выходами 84–89% образуются 3(5)-(2-арилвинил)-5(3)-фенил-1H-пиразолы **3**. Состав и строение синтезированных NH-пиразолов **3** доказаны спектральными методами и элементным анализом. Введение в реакцию с 5-гидрокси-2-пиразолинами **1** вместо гидразингидрата фенилгидразина привело к образованию сильноокрашенной сложной смеси продуктов, из которой не удалось выделить индивидуальные соединения.



Предложенный механизм реакции 5-гидрокси-3-(2-арилвинил)-1-тозил-5-фенил-2-пиразолинов **1** с гидразином включает первоначальную нуклеофильную атаку гидразином карбонильной группы ациклической формы субстрата **A**, однако, рециклизация бис-гидразона дикетона **B** осуществляется с участием более нуклеофильной группы NH_2 гидразонного фрагмента молекулы, что приводит к промежуточному 5-тозилгидразино-2-пиразолину **C**, отщепление от которого молекулы тозилгидразина дает 3(5)-(2-арилвинил)-5(3)-фенил-1H-пиразолы **3**. Выделить или зафиксировать в ^1H ЯМР спектрах промежуточные бис-гидразоны **B** или пиразолины **C** не удалось. Однако, можно отметить, что при добавлении гидразингидрата к бесцветному раствору 5-гидрокси-2-пиразолина **1** в метаноле или ТГФ реакционная смесь мгновенно окрашивается в желтый цвет (в случае пиразолина, содержащего нитро-группу в бензольном ядре, раствор приобретает ярко-оранжевую окраску), затем постепенно раствор обесцвечивается. Данное изменение окраски может быть связано с образованием длинной цепи сопряжения в промежуточных бис-гидразонах, находящихся в таутомерном равновесии с енгидразинной формой.



Синтезированные NH-пиразолы **3** являются структурными изомерами пиразолов **4**, полученных ранее в результате дегидратации β -гидроксиалкилпиразолов **5** – продуктов реакции гидразингидрата по еноновому фрагменту ненасыщенных эпоксикетонов **2** включающей внутримолекулярное окислительно-восстановительное диспропорционирование с участием оксианового и пиразолинового циклов [2].



Таким образом, использование моноэпоксидов несимметричных β,β' -диарилдивинилкетонов в реакциях с гидразином с последующей дегидратацией образующихся β -гидроксиалкилпиразолов или последовательности реакций с тозилгидразином – гидразином позволяет получить региоизомерные 3(5)-арил-5(3)-(2-фенилвинил)-1*H*-пиразолы и 5(3)-(2-арилвинил)-3(5)-фенил-1*H*-пиразолы, соответственно.

Литература

1. Kuz'menok N.M., Koval'chuk T.A., Zvonok A.M. // Synlett. 2005. № 3. P. 485–486.
2. Звонок А.М., Н.М. Кузьменок, Л.С. Станишевский // ХГС. 1990. № 3. С.633-636.

Белорусский государственный технологический университет, Минск, Республика Беларусь,
kovtatale@yandex.ru

А.Р. Курбангалиева, Л.С. Косолапова, О.А. Лодочникова, Е.А. Бердников,
Г.А. Чмутова

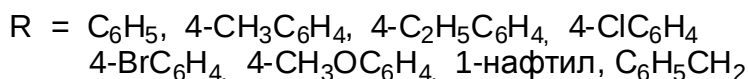
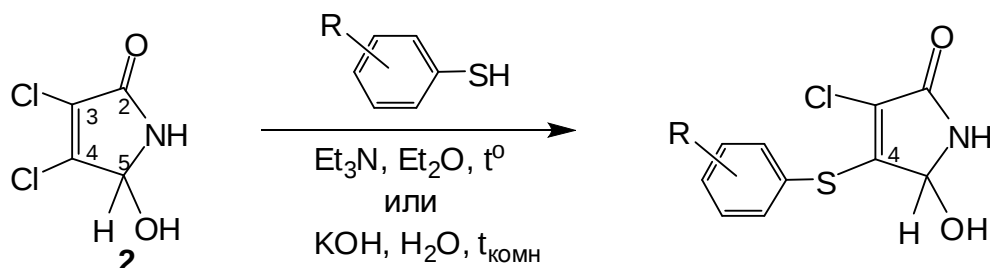
СИНТЕЗ И СТРУКТУРА НОВЫХ СЕРУСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ПИРРОЛИН-2-ОНА

Данная работа выполнена в русле исследований в области синтеза, изучения строения и свойств серусодержащих производных 5-гидрокси-3,4-дихлор-3-пирролин-2-она. Молекула этого соединения содержит ненасыщенный γ -лактамный фрагмент, который встречается во многих природных объектах и синтезированных соединениях с широким спектром проявляемой ими биологической активности. Среди соединений этого класса *N*-гетероциклов обнаружены вещества, обладающие противомикробной, противовирусной, противовоспалительной, анальгетической, противоопухолевой активностью [1].

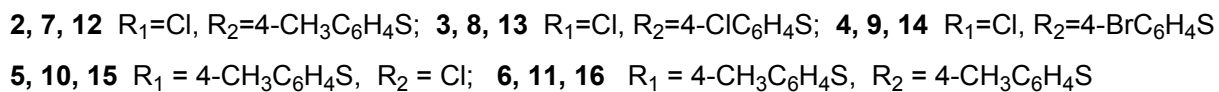
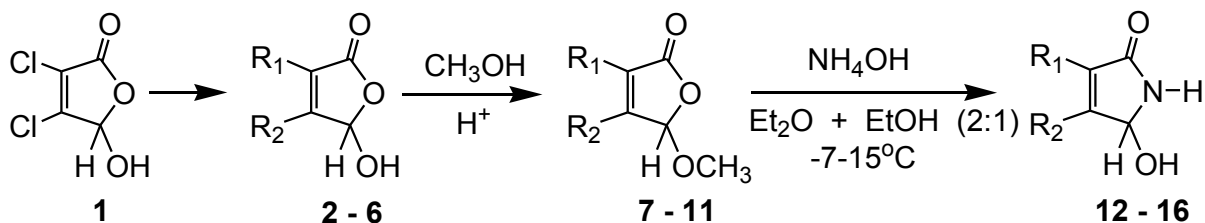
5-Гидрокси-3,4-дихлор-3-пирролин-2-он **2** можно рассматривать как азотсодержащий гетероциклический аналог мукохлорной кислоты **1** [2], на базе которой в последние годы в нашей исследовательской группе синтезированы самые различные серо- и селенсодержащие продукты [3, 4]. В отличие от кислородного аналога химические свойства 5-гидрокси-3,4-дихлор-3-пирролина **2** изучены крайне мало, а реакции с серосодержащими реагентами в литературе не описаны вообще. Целью настоящего исследования являлся направленный синтез тиоэфиров 3-пирролин-2-онов различного структурного типа, содержащих арилтио-заместители в разных положениях лактамного цикла, изучение строения синтезированных соединений и возможностей участия в межмолекулярных взаимодействиях. Это представляется особенно интересным и важным в связи с предсказаниями программы PASS высокой степени биологической активности соединений данного класса.

Ранее были подробно изучены реакции мукохлорной кислоты **1** и ее производных с различными тиолами и было показано, что в зависимости от условий проведения реакций (основной или кислотный катализ), можно целенаправленно получать продукты нуклеофильного

замещения у атомов углерода в 3, 4 или 5 положениях лактонного цикла [3, 4]. В случае азотистого аналога – пирролинона **2** нам удалось заместить только атом хлора в 4 положении лактамного цикла и наблюдать значительно более низкую реакционную способность в реакциях с тиофенолами:



Необходимо подчеркнуть, что в одних и тех же условиях (в водном растворе KOH) мукохлорная кислота дает продукты 3-монозамещения, а пирролинон реагирует с тиофенолами с образованием 4-монозамещенных тиопроизводных. Для дополнительной проверки этого экспериментального факта мы провели встречные синтезы некоторых 4-арилтиопирролинонов **12-14** в соответствии с представленной ниже последовательностью реакций:



При взаимодействии соединения **1** с тиофенолами в присутствии триэтиламина получали 4-арилтиопроизводные мукохлорной кислоты **2-4**, которые при кипячении с метанолом в кислой среде превращались в новые 5-метокси-4-арилтио-2(5*H*)-фураноны **7-9**. На последней стадии проводили аммонолиз полученных продуктов водным раствором аммиака при пониженной температуре и с хорошими выходами выделяли 4-тиозамещенные пирролиноны **12-14**, которые ранее были получены прямым тиоилированием пирролинона **2**.

Кристаллическая структура продукта **12** была изучена методом РСА и сопоставлена с кристаллической структурой пирролинона **2** (Рис. 1).

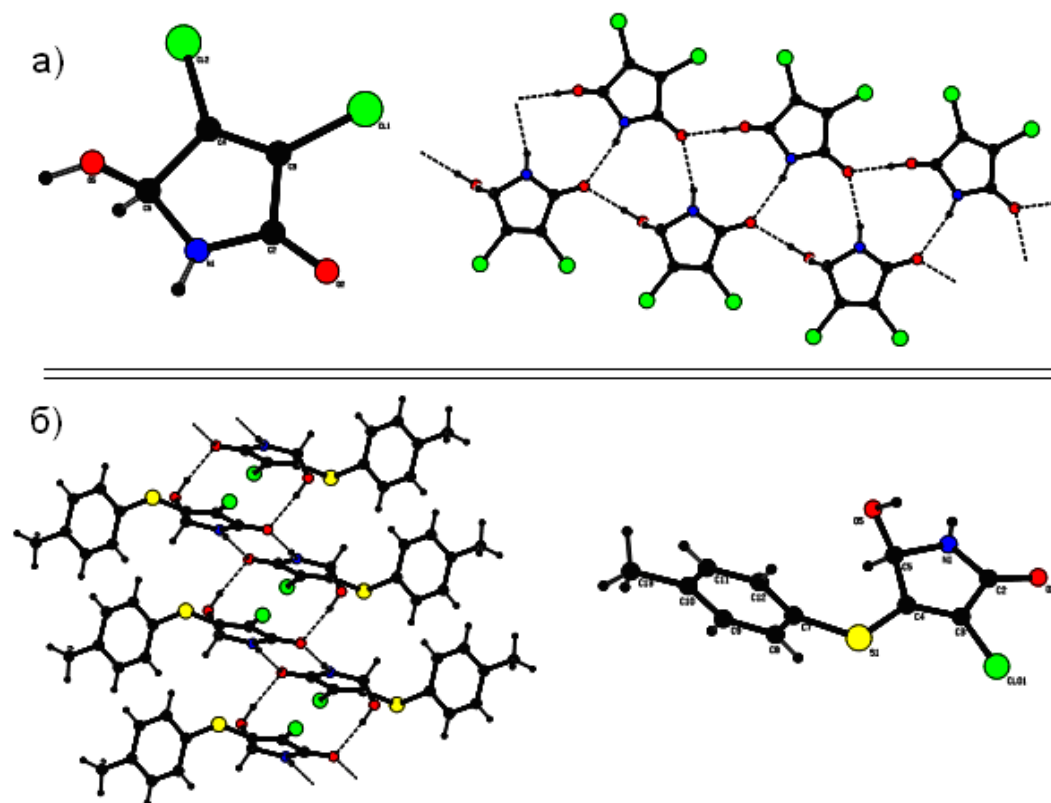


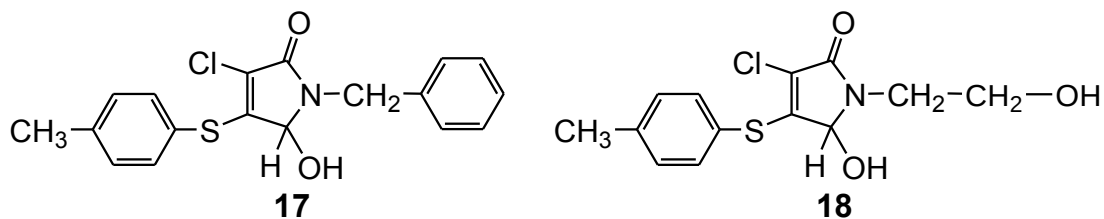
Рис. 1. Геометрия молекул и водородные связи в кристаллах соединений **2** (а) и **12** (б).

Основным структурообразующим мотивом кристаллов обоих соединений являются водородные связи бифуркатного типа, в которых карбонильный атом кислорода одной молекулы связан с NH и OH группами двух разных молекул. Однако появление заместителя в положении C₄ меняет способ кристаллической упаковки – вместо плоских водородносвязанных лент молекулы объединяются в сдвоенные столбцы (Рис. 1б). Кроме того, каждый водородносвязанный ассоциат в молекуле **2** образован молекулами одинаковой хиральности, таким образом, кристалл в целом представляет собой последовательное чередование гомохиральных слоев (Рис. 1а). В случае тиозамещенного **12** реализуется гетерохиральный тип образующихся водородносвязанных ассоциатов, т.е. с помощью межмолекулярных взаимодействий связаны молекулы противоположной хиральности (Рис. 1б).

Вышеописанная методика аммонолиза других 5-метокси-2(5*H*)-фуранонов **10** и **11** позволила получить продукт 3-монотиозамещения **15** и 3,4-дизамещенный пирролинон **16**. Следует подчеркнуть, что синтез данных продуктов прямым введением SR-заместителей в молекулу пирролинона **2** по реакции нуклеофильного замещения (так как это происходит в случае фуранона **1** [3]) представляется нам пока маловероятным. При попытке получить 3,4-дизамещенный пирролинон **16** в реакции **2** с *n*-тиокрезолом в соотношении 1:2 в водном растворе щелочи был выделен соответствующий продукт 4-монозамещения **12**.

Таким образом, используя в качестве исходных соединений соответствующие производные 5-метокси-2(5*H*)-фуранона **7-11**, заведомо содержащих арилтиозаместители в конкретных положениях циклической системы в реакциях с водным раствором аммиака можно получить 3- и 4-региоизомерные тиоэфиры пирролинона **12-15**, а также синтезировать 3,4-дизамещенное производное **16**. Учитывая гораздо более низкую реакционную способность азотистого гетероцикла по сравнению с его кислородным аналогом в реакциях нуклеофильного замещения необходимо отметить такие достоинства предложенного метода, как быстрота протекания реакции, легкость проведения синтеза и разработки реакционных смесей и хорошие выходы конечных чистых продуктов.

Использование вместо аммиака первичных аминов (бензиламина и моноэтаноламина) в реакции с соединением **7** привело к образованию *N*-замещённых 5-гидрокси-4-*n*-толилтио-3-хлор-3-пирролин-2-онов **17** и **18**:



ЯМР ^1H спектры продуктов **17** и **18** содержат сигналы метильных протонов в области 2,3 м.д., АВ-квадруплет, соответствующий метиновому протону и протону гидроксильной группы у атома углерода C5 в области 5,1 – 5,7 м.д., а также сигналы ароматических протонов. В спектре продукта реакции с бензиламином диастереотопные метиленовые протоны проявляются в виде АВ-квадруплета при 4.3-4.8 м.д. Соединение **17** кристаллизуется особым способом, оно представлено в исследованном кристалле одним энантиомером с *S*-конфигурацией (Рис. 2). По-видимому, разделение энантиомеров произошло на стадии кристаллизации, т.е. образовался так называемый конгломерат (механическая смесь право- и левовращающих кристаллов). Интересно отметить, что пирролинон **17** в отличие от предыдущих образцов «теряет» один донорный центр – NH-группу, поэтому система межмолекулярных водородных связей несколько упрощена: за счет взаимодействия гидроксильного атома водорода с карбонильным атомом кислорода молекулы образуют спирали вокруг оси шестого порядка.

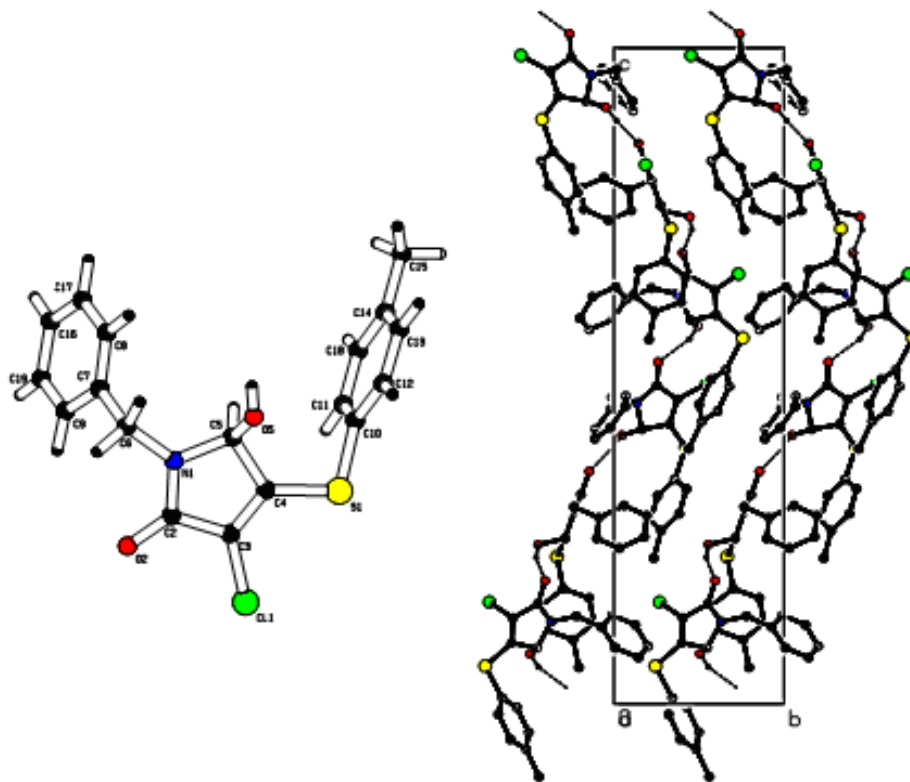


Рис. 2. Геометрия молекулы **17** и водородсвязанные спирали (проекция на плоскость *b0c*), один виток спирали составляют 6 молекул.

Строение всех новых синтезированных тиоэфиров фуранонового и пирролинонового ряда 7-18 доказано методами ИК и ЯМР ^1H спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа. Кристаллическая структура пирролинонов 2, 12, 16 и 17 детально охарактеризована методом РСА.

1. Saygili N., Altunbaş A., Yeşilada A. // Turk. J. Chem. 2006. N.30. P.125–130.
2. Bellina F., Rossi R. // Curr. Org. Chem. 2004. V.8. P.1089-1103.
3. Kurbangalieva A.R., Devyatova N.F., Bogdanov A.V., Berdnikov E.A., Mannafov T.G., Krivolapov D.B., Litvinov I.A., Chmutova G.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2007. V.182. N.3. P.607–630.
4. Девятова Н.Ф., Косолапова Л.С., Курбангалиева А.Р., Бердников Е.А., Лодочникова О.А., Литвинов И.А., Чмутова Г.А. // ЖОрХ. 2008. Т.44. Вып.7 (в печати).

Работа выполнена при финансовой поддержке совместного гранта фонда CRDF и Министерства образования и науки РФ (программа «Фундаментальные исследования и высшее образование», НОЦ КГУ 007, № Y2-C-07-17).

Химический институт им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета, Казань,
almira@ksu.ru

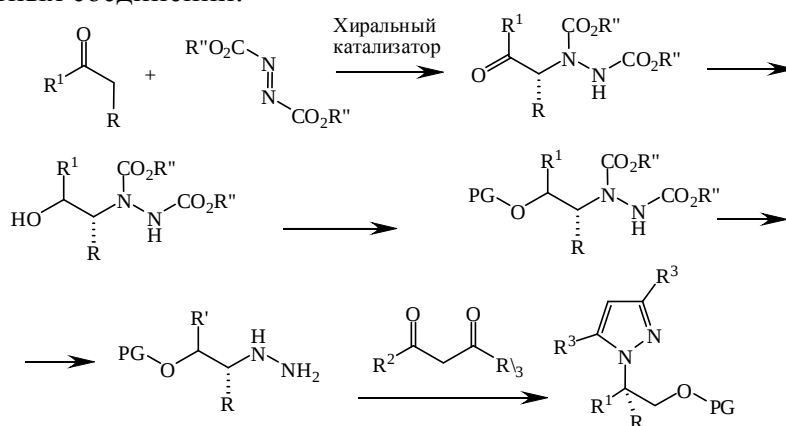
Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН, Казань

А.В. Куркин, А.А. Уткина, М.А. Юровская

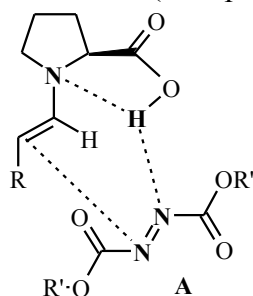
1,3-ДИКАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА С ХИРАЛЬНЫМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ ПРИ АТОМЕ АЗОТА

Стереоселективное создание связи С-N с использованием простых и доступных реагентов является одной из важнейших задач органической химии. Среди веществ, синтезируемых ежегодно с целью поиска новых лекарственных средств, все большее место занимают хиральные структуры. Эта тенденция в полной мере относится к производным пиразола, биологическая активность которых хорошо известна [1,2]. Описаны производные пиразола, проявляющие анорексигенную активность. В медицинской практике нашел применение препарат Римонабант, используемый для лечения болезни ожирения.

Мы впервые применили для синтеза пиразолов, содержащих хиральный заместитель при атоме азота, недавно опубликованную реакцию направленного стереоселективного, катализируемого *L*-пролином, α -аминирования альдегидов с использованием азидадикарбоксилатов в качестве источника азота [3]. Эта реакция приводит к образованию производных оптически активных α -гидразинальдегидов, которые служат удобными хиральными синтонами, в том числе и для построения пиразольного цикла. Метод состоит в последовательном проведении реакции α -аминирования и восстановления *in situ* карбонильной группы, защиты гидроксильной группы, удаления карбоаматной защиты и, наконец, циклизации в пиразолы с использованием различных 1,3-дикарбонильных соединений.

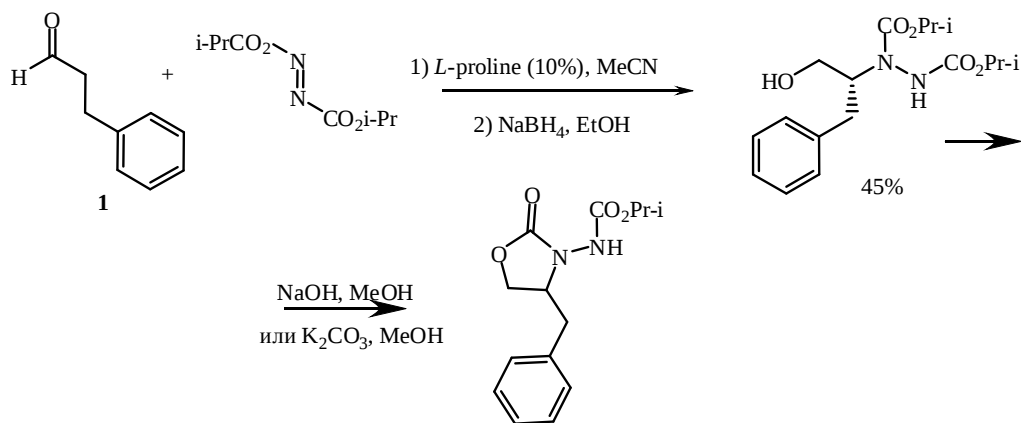


Наблюдаемая стереохимия может быть объяснена предварительным образованием енамина из пролина и альдегида с последующей координацией его с азидадикарбоксилатом за счет водородных связей (интермедиат **A**)

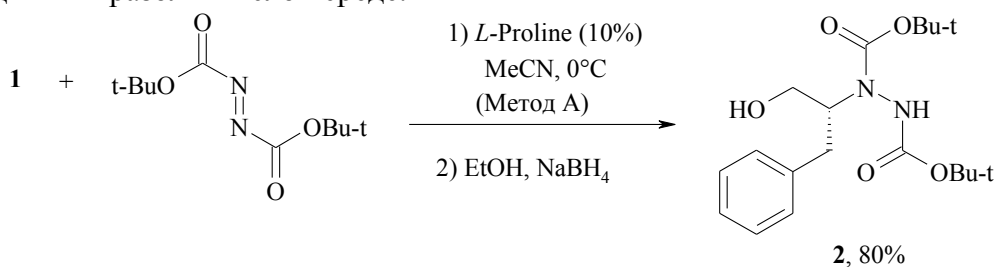


Стереоселективному образованию связи C-N способствует *анти*-положение заместителя R по отношению к карбоксильной группе пролина и образование энергетически выгодного шестичленного переходного состояния.

При использовании в этой реакции описанного в литературе диизопропилазидикарбоксилата оказалось, что необходимая стадия удаления изопропилкарбоксилатной защитной группы приводит к внутримолекулярной конденсации с образованием N-аминооксазолидинона.

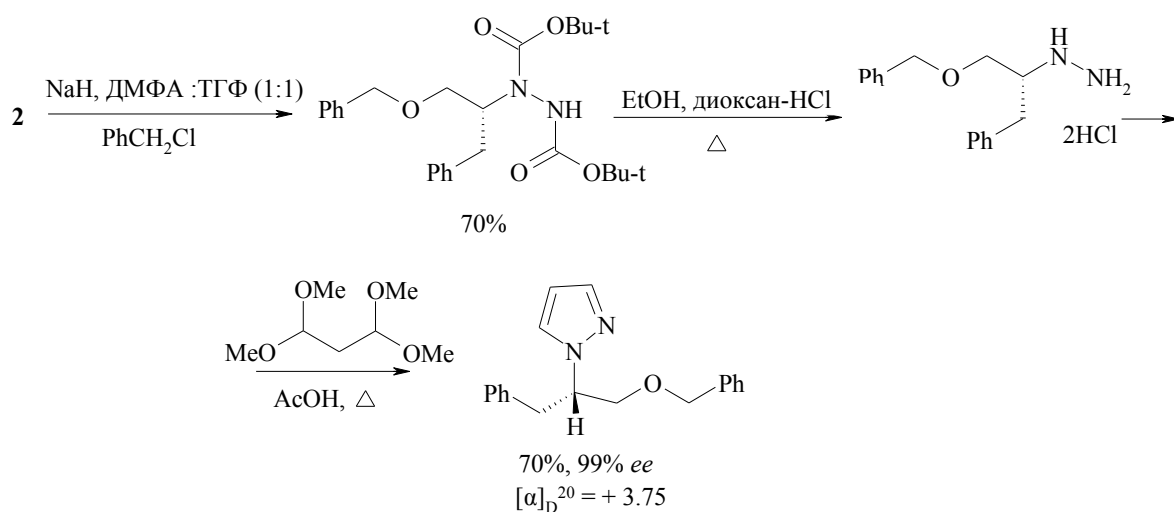


Использование же ди-*трет*-бутилазидикарбоксилата при катализируемом *L*-пролином взаимодействии с 3-фенилпропаналем при 0°C в ацетонитриле с последующим восстановлением *in situ* NaBH₄ приводит к образованию ди-*трет*-бутилового эфира 1-(1-бензил-2-гидроксиэтил)гидразин-1,2-дикарбоновой кислоты (**2**) с гораздо большим выходом (80%), по сравнению с первым случаем. Восстановление альдегидной группы необходимо для предотвращения рацемизации при дальнейшей циклизации в пиазол в кислой среде.

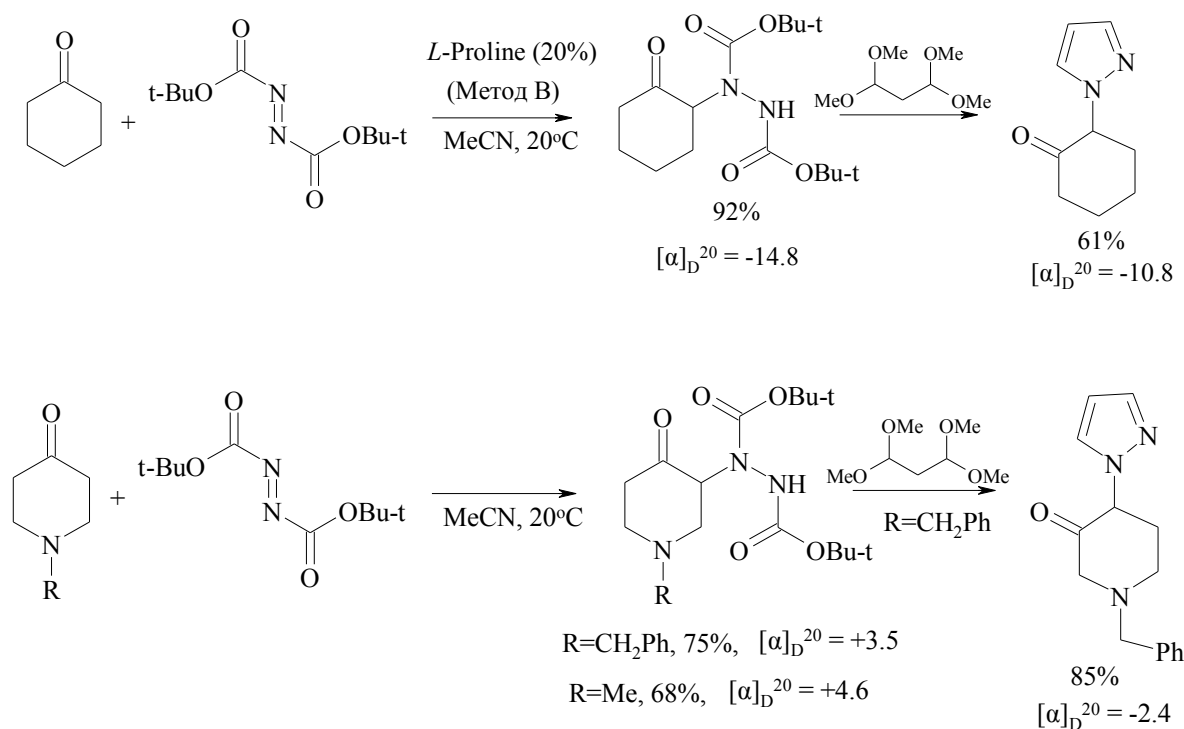


Серия последовательных превращений: введение бензильной защиты к гидроксильной группе, удаление *трет*-бутоксильных защитных групп в кислой среде и, наконец, циклизация *in situ* с тетраметилацеталем малонового диальдегида приводит к

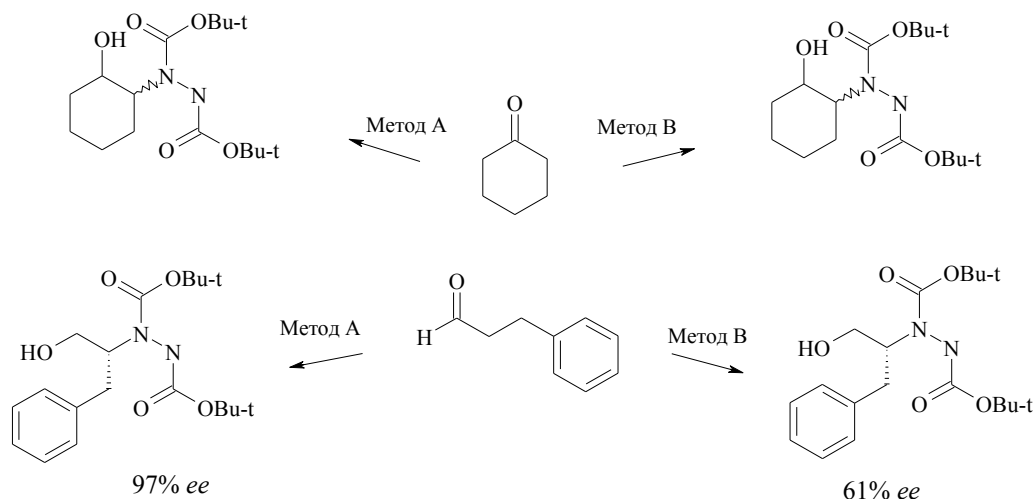
образованию целевого 1-(1-бензил-2-бензоилоксиэтил)-1H-пиразола с выходом 70% и энантиомерной чистотой >99% (по данным ВЭЖХ на хиральной колонке).



С целью расширения круга используемых карбонильных соединений, была проведена серия экспериментов по каталитическому аминированию кетонов, таких как циклогексанон и N-замещенные производные пиперидона. В результате чего были получены и охарактеризованы соответствующие хиральные соединения.



В связи с тем, что из литературных данных известны несколько методик, отличающихся условиями проведения реакции, мы провели оптимизацию условий для различных субстратов. Был установлено, что проведение реакции α-аминирования при 0°C ведет к более стереоселективному протеканию процесса (по данным ВЭЖХ на хиральной колонке).



Метод А: 1) *L*-proline (10 mol%), 0°C; 2) NaBH₄, EtOH

Метод В: 1) *L*-proline (20 mol%), 20°C; 2) NaBH₄, EtOH

Таким образом, мы разработали оригинальный подход к синтезу производных пиразола, содержащих хиральный заместитель при атоме азота с высокими препаративными выходами и высокой энантиомерной чистотой.

Литература

- 1.. Bennani Y. L, Campbell M. G., Dastrup D., Huck E. P., US Pat.2007/0197526; Provisional application, 2006 V. 60, P.771.
2. Srivastava B.K., Joharapurkar A., Rava S., Patel J.Z., Soni R., Raval P., Gite A., Goswami A., Sadhwani N., Gandhi N., Patel H., Mishra B., Solanki M., Pandey B., Jain M.R., Patel P.R., J.Med.Chem., 2007, V. 50, P. 5951.
3. List B., J.Am.Chem.Soc., 2002, V. 124, P. 5656.

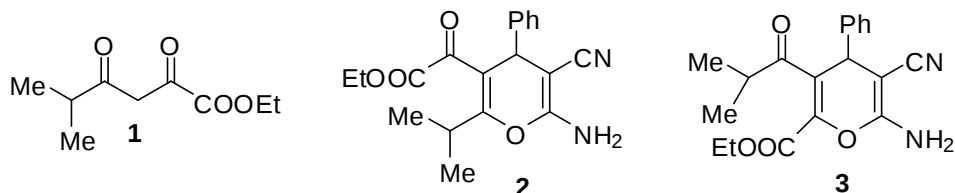
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №08-03-00-266-а).

Химический факультет Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова,
yumar@org.chem.msu.ru

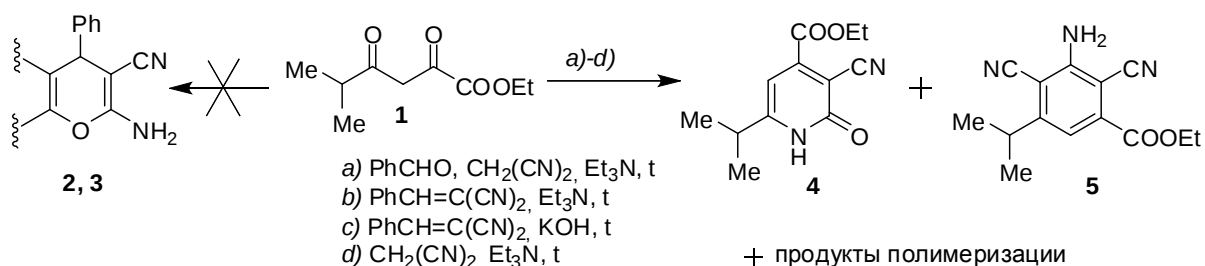
Ю.М. Литвинов, А.М. Шестопапов

ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 5-МЕТИЛ-2,4-ДИОКСОПЕНТАНОВОЙ КИСЛОТЫ В СИНТЕЗЕ 2-АМИНО-4-АРИЛ-4Н-ПИРАНОВ

2-Амино-4Н-пираны представляют собой интенсивно изучаемый класс кислородсодержащих гетероциклов [1]. Наиболее удобные методы их синтеза – трехкомпонентная реакция ароматических альдегидов, производных цианоуксусной кислоты и α-метиленактивных карбонильных соединений [2,3], а также реакция непредельных нитрилов с карбонильными соединениями [1]. В синтезе 2-амино-4-арил-4Н-пиранов были использованы многие ди- и трикарбонильные соединения, в том числе этиловый эфир щавелевоуксусной кислоты [4]. Мы решили исследовать возможность синтеза пиранов на основе другого трикарбонильного соединения, содержащего α-дикарбонильный фрагмент - этилового эфира 5-метил-2,4-диоксопентановой кислоты **1** и региоселективность образования пиранов (**2** или **3**).



В ходе многократных экспериментов по синтезу 2-амино-4-арил-4H-пиранов на основе эфира **1** в условиях трех- (а) или двухкомпонентной (b) реакции образование пиранов **2** или **3** не наблюдалось.



В результате реакции образовывались сложные смеси, окрашенные в темно-красный цвет, основными компонентами которых являются 3-цианопиридин-2(1H)-он **4** и 2,6-дицианоанилин **5**. При проведении реакции **1** с малонитрилом в присутствии основания (с) результат аналогичен. Таким образом, по-видимому, в данных условиях синтез пиранов **2**, **3** не может быть осуществлен, а реакция эфира **1** с малонитрилом протекает неселективно.

Литература

1. Шестопапов А.М., Емельянова Ю.М. в кн. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Т. 2. Под ред. В.Г. Карцева. – М.: IBS PRESS. 2003. С.534-563.
2. Shestopalov A.M., Emeliyanova Yu.M., Shestopalov A.A., Rodinovskaya L.A., Niazimbetova Z.I., Evans D.H. // Tetrahedron. 2003. V. 59. P. 7491–7496.
3. Шестопапов А.А., Родиновская Л.А., Шестопапов А.М., Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. Хим. 2005. № 4. С. 968-972.
4. Шаранин Ю.А. // ЖОрХ. 1980. Т. 16. С. 2188-2193.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта Президиума Академии Наук (проект П-8, 2008).

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, Москва. E-mail: amsh@ioc.ac.ru

Ю.М. Литвинов, А.М. Шестопапов

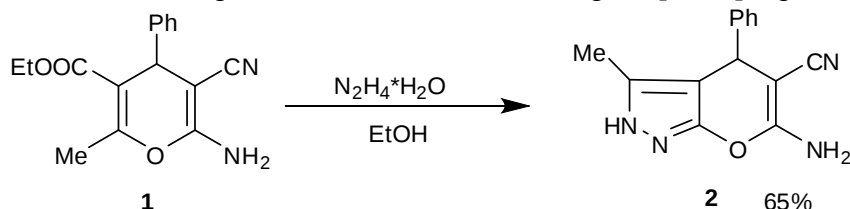
ЧЕТЫРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПИРАНО[2,3-С]ПИРАЗОЛОВ

В настоящее время активно развиваются мультикомпонентные реакции карбонильных соединений в синтезе карбо- и гетероциклов [1]. 6-Амино-2H,4H-пирано[2,3-с]пиазолы представляют собой достаточно широко изучаемый класс гетероциклических соединений [1-4]. Среди известных соединений данного класса есть 4-арил [1-3] и 4-алкилзамещенные пиранопиазолы [4], а также спиро-сочлененные гетероциклы [5,6]. Некоторые 6-аминопирано[2,3-с]пиазол-5-карбонитрилы проявляют

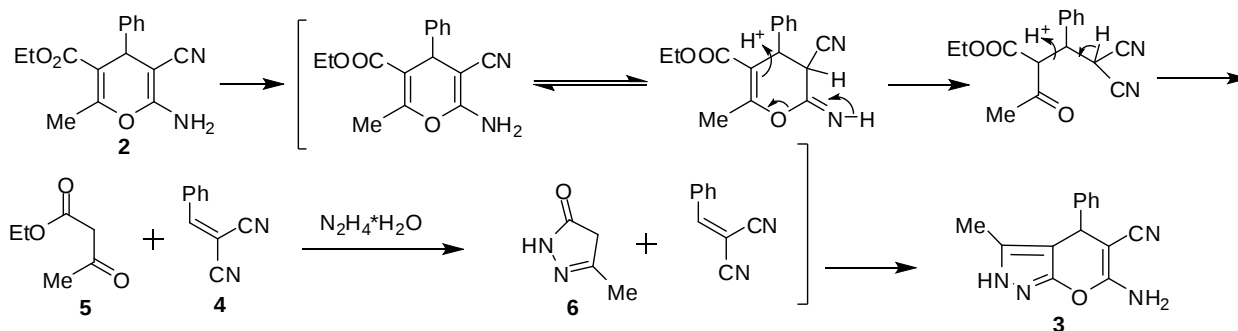
анальгетическую активность [7]. 6-амино-3-метил-1,4-дифенилпирано[2,3-с]пиразол-5-карбонитрил был использован в синтезе аннелированных гетероциклов [8].

Ранее основным методом синтеза 6-аминопирано[2,3-с]пиразолов был трехкомпонентный синтез из альдегидов [1-3] или циклических кетонов [5], пиразолонов и малононитрила [1-3] в присутствии основания.

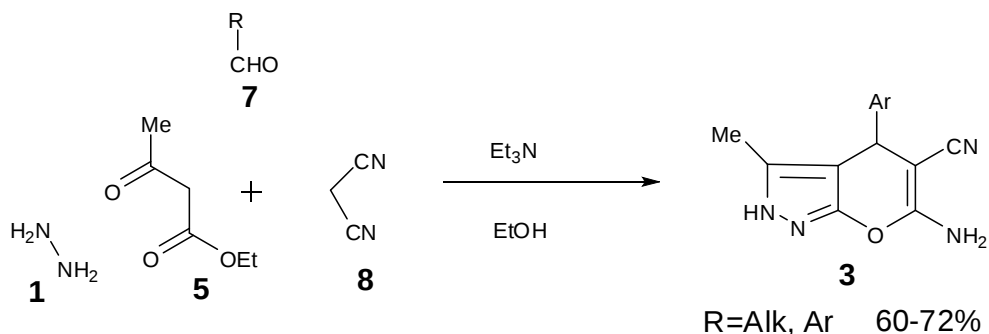
В результате тщательного изучения реакции 2-амино-4Н-пиранов с гидразингидратом **1**, кратко описанной в работе [9], нами была обнаружена необычная рециклизация 2-амино-4Н-пирана **2** в 6-амино-2Н,4Н-пирано[2,3-с]пиразол **3**:



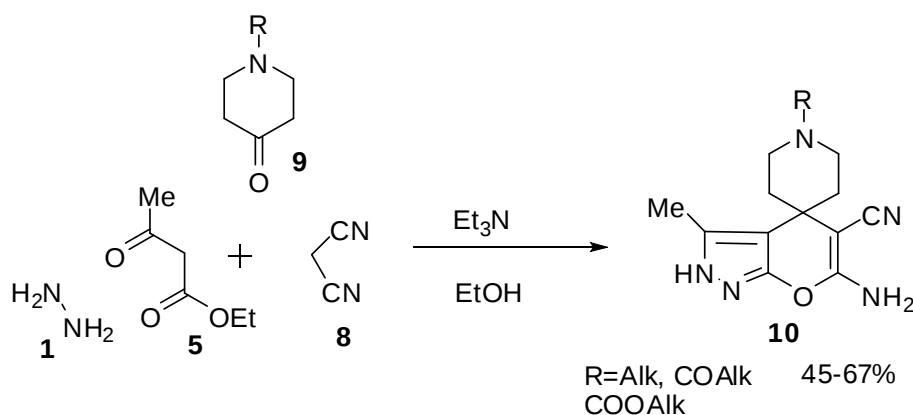
При изучении этой реакции было сделано предположение, что при действии гидразингидрата 2-амино-4Н-пиран **2** претерпевает ретрораспад на исходные компоненты: бензилиденмалононитрил **4** и этиловый эфир ацетоуксусной кислоты **5**, при этом последний с гидразингидратом образует пиразолон **6**. Затем происходит гетероциклизация:



Принимая предположение о том, что гидразингидрат из компонентов реакционной смеси с наибольшей скоростью взаимодействует с ацетоуксусным эфиром **5**, мы ввели в реакцию одновременно 4 компонента: альдегид **7**, малононитрил **8**, ацетоуксусный эфир **5** и гидразингидрат **1**. При добавлении основания (триэтиламин) и нагревании были получены 6-амино-2Н,4Н-пирано[2,3-с]пиразолы **3** с хорошими выходами:



Вместо альдегидов в четырехкомпонентной реакции для получения спиросоединений могут быть использованы циклические кетоны пиперидинового ряда **9**:



Обсуждаются особенности протекания, реакции, структура и спектральные характеристики синтезированных соединений.

Также рассматриваются возможности и ограничения реакции, связанные с применением других гидразинов, β -кетоэфиров, циклических кетонов.

Литература

1. Shestopalov A. M., Shestopalov A. A., Rodinovskaya L. A. // Synthesis. 2008. №1, P.1-25.
2. Rodinovskaya L., Shestopalov A., Gromova A., Shestopalov A. // Synthesis. 2006. №14, P.2357-2370.
3. Шестопалов А.М., Якубов А.П., Цыганов Д.В., Емельянова Ю.М., Нестеров В.Н. // ХГС 2002. № 10. С. 1345-1354.
4. Дяченко В.Д., Чернега А.Н. Изобутиральдегид в синтезе изопропил-замещенных 4Н-пиранов, 1,4-дигидропирано[2,3-с]пиразола, 1,4-дигидропиридина и циклобутана. // ЖОХ. 2005. Т. 75, № 6, С. 1007-1016.
5. Joshi K.C., Jain R., Arora S. Spiro Heterocycles. // J. Indian Chem. Soc. 1988. V. 65. P.277-279.
6. Shestopalov A.M., Emeliyanova Yu.M., Shestopalov A.A., Rodinovskaya L.A., Niazimbetova Z.I. and Evans D.H. // Org. Lett. 2002. V. 4. № 3. P. 423-425.
7. Kuo, S.C., Huang, L.J., Nakamura H. // J. Med. Chem. 1984, V.27, P. 539.
8. Younes M.I., Metwally S.A.M., Atta A.H. // Synthesis. 1990. № 8. P. 704-706.
9. Assy M.G., Youssif Sh.A., Ouf N.H. Synthesis of some New Fused Pyrans and Pyridine Ring Systems. // Pol. J. Chem. 1995. V. 69. P. 896-901.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта Президиума Академии Наук (проект П-8, 2008)

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, Москва. E-mail: amsh@ioc.ac.ru

Н.Ю. Логинова, И.Ф. Гунькин

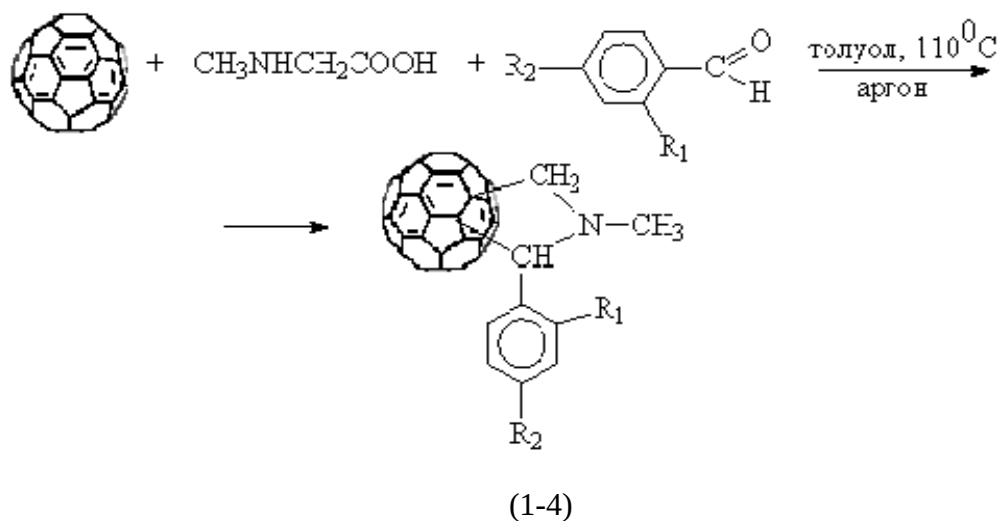
КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В СИНТЕЗЕ ОРГАНОФУЛЛЕРЕНОВ. СИНТЕЗ ФУЛЛЕРЕНПИРРОЛИДИНОВ

Изучение химии фуллерена C_{60} представляет значительный интерес для развития химии углеродных кластеров [1-4].

В данной работе мы осуществили функционализацию фуллерена C_{60} с помощью ароматических альдегидов и саркозина с целью получения фуллеренпирролидинов. Известно, что соединения, содержащие пирролидиновый цикл, в обычных органических

соединениях обладают широким спектром биологической активности, входят в состав многих лекарственных препаратов и широко применяются в медицинской практике (пирацетам, каптоприл, эналаприл, лизиноприл и т.д.). Поэтому реакции циклоприсоединения, приводящие к образованию пирролидинового цикла в фуллереновой сфере, представляют значительный интерес. Однако соединения, содержащие одновременно пирролидиновый цикл и фуллерен C_{60} , изучены пока мало и основной проблемой, затрудняющей их использование, является гидрофобность этих соединений. Ранее было показано, что фуллерен C_{60} реагирует с формальдегидом и N-метилглицином с образованием N-метилпирролидинфуллерена с хорошим выходом [5].

Мы показали, что замещенные ароматические альдегиды реагируют с саркозином и фуллереном C_{60} в кипящем толуоле в аргоне с образованием фуллеренпирролидинов (1-4):



$R_1=H$, $R_2=CH_3O$ (1); $R_1=R_2=CH_3O$ (2); $R_1=H$, $R_2=NO_2$ (3); $R_1=H$, $R_2=N(CH_3)_2$ (4).

Продукты реакции (1-4) разделяли колоночной хроматографией на SiO_2 , элюируя вначале гексаном, а затем смесью гексан-толуол (1:1). При этом вначале выделяется не вступивший в реакцию фуллерен C_{60} , а затем фуллеренпирролидины (1-4). Полученные соединения охарактеризованы элементным анализом, ИК- и УФ-спектроскопией.

ИК- и УФ- спектры полученных соединений (1-4) показывают, что основные полосы поглощения для соединений (1-4) остаются, как и в фуллерене C_{60} , изменяется только их интенсивность. Однако вследствие нарушения симметрии фуллеренового ядра возникают и новые полосы, которые характерны только соединениям (1-4).

В отличие от электронных спектров свободного фуллерена C_{60} электронные спектры соединений (1-4) характеризуются более интенсивным поглощением в области 390 – 410 нм, дополнительным поглощением 425 – 430 нм, которое характерно для (6 – 6) аддуктов и присутствует в спектрах всех фуллеренпирролидинов (1-4).

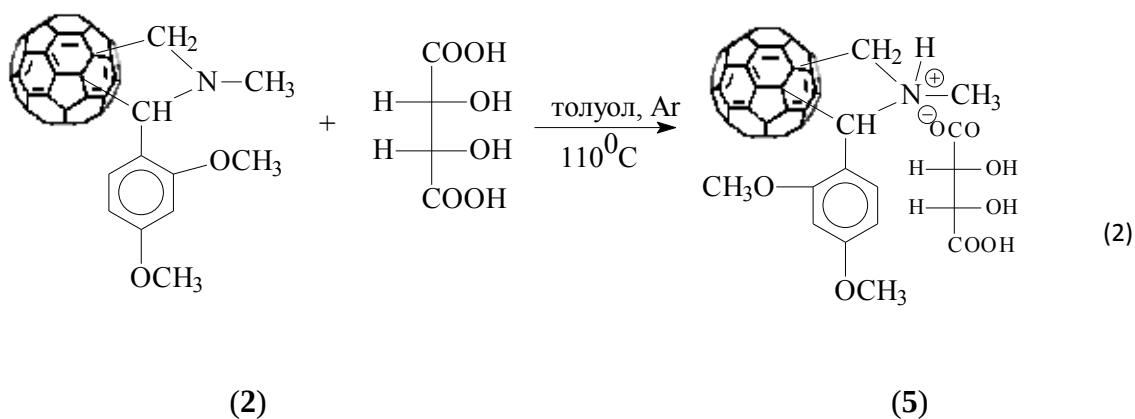
Реакция осуществляется как [2+3]-циклоприсоединение азоида по 6/6- связи фуллерена C_{60} . Промежуточный азоирид возникает как результат конденсации ароматических альдегидов и саркозина, с последующим отщеплением воды и декарбоксилированием промежуточного продукта. В результате присоединения азоида по 6/6-связи фуллерена C_{60} образуются фуллеренпирролидины (1-4).

Введение пирролидинового цикла к фуллерену C_{60} приводит к нарушению единой π -электронной системы фуллерена и к существенному искажению сферы C_{60} . При присоединении к кратной 6/6-связи фуллерена C_{60} длина этой связи возрастает с 0,139

нм до 0,160 нм. Атомы углерода 6/6-связи приобретают sp^3 -характер и выступают над поверхностью сферы C_{60} . Удлинение ключевой $C_{sp^3}-C_{sp^3}$ связи в этих соединениях в среднем на 0,006 нм указывает на значительные стерические напряжения вокруг sp^3 -атомов в фуллереновом каркасе. Это приводит к понижению сродства к электрону этих соединений, что выражается в изменении потенциалов их восстановления по сравнению с фуллереном C_{60} . Первый потенциал восстановления фуллеренпирролидинов сдвигается на 100-150 мВ в катодную область по сравнению с фуллереном C_{60} .

Полученные соединения (1-4) растворимы в органических растворителях: толуоле, бензоле, хлорбензоле, в хлороформе и не растворимы в полярных растворителях: в спирте, в воде, а также в водно-органических растворителях.

С целью повышения их растворимости в водно-органических растворителях необходимо было создать дополнительный гидрофильный центр в пирролидиновом цикле, а также подобрать соответствующий анион с гидрофильными центрами. Для увеличения растворимости изучили реакцию соединения (2) с мезовинной кислотой и показали, что соединение (2) образует с мезовинной кислотой в кипящем толуоле в аргоне тартрат пирролидиния (5):



Полученный тартрат (5) растворим в смеси вода – ДМСО (3:1), в отличие от исходного соединения (2) и фуллерена C_{60} .

Таким образом, нами разработаны методы синтеза фуллеренпирролидинов на основе замещенных бензальдегидов, N-метилглицина и фуллерена C_{60} и получены водорастворимые производные фуллеренпирролидинов на основе синтезированных соединений.

Литература

1. Гунькин И.Ф., Логинова Н.Ю. //ЖОХ. 2006. Т.76. Вып.12. С.2000-2002.
2. Гунькин И.Ф., Логинова Н.Ю. //ЖОХ. 2006. Т.76. Вып.12. С.2003-2004.
3. Гунькин И.Ф., Целуйкин В.Н., Логинова Н.Ю. //Ж.прикл.хим. 2006. Т.79. Вып.6. С.1011-1014.
4. Логинова Н.Ю., Гунькин И.Ф. //ЖОХ. 2004. Т.74. Вып.10. С.1695-1697.
5. Prato M, Maggini M. Acc.Chem.Res. 1998. V.31. №9. P.519-526.

Энгельсский технологический институт (филиал)

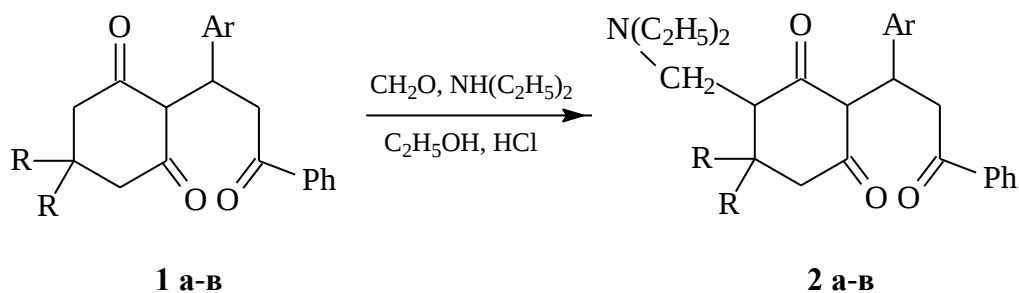
ГОУ ВПО «Саратовский государственный технический университет» Энгельс. E-mail: fox@techn.sstu.ru

ОКСО-1,5-ДИКЕТОНЫ РЯДА 2-(3-ОКСОПРОПИЛ)-ЦИКЛОГЕКСАНДИОНА-1,3 В РЕАКЦИЯХ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЯ

Конденсация органических соединений с формальдегидом и аммиаком или первичными и вторичными аминами, известная под названием реакции Манниха, нашла широкое применение в качестве препаративного метода введения в различные органические вещества аминометильных и алкиламинометильных группировок. В эту реакцию вступают не только соединения с метильными или метиленовыми группами, активированными карбонильными или карбоксильными группировками, но и различные гетероциклические соединения и их гомологи.

Однако для трикетонов ряда 2-(3-оксопропил)-циклогександиона-1,3 реакция Манниха до настоящего времени не описана, тогда как сведения, касающиеся аминометилирования семициклических 1,5-дикетонов, в литературе представлены достаточно широко [1-4].

Нами впервые изучено аминометилирование оксо-1,5-дикетонов **1 а-в** в присутствии таких реагентов как формальдегид и гидрохлорид диметиламина либо формальдегид и диэтиламин.



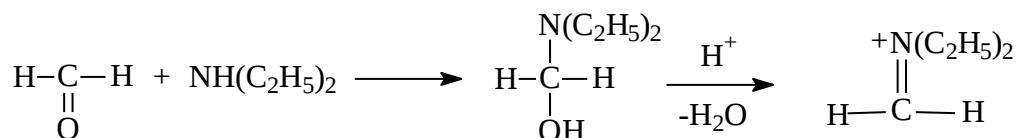
а, б R=CH₃, **в** R=H; **а** Ar= C₆H₅, **б, в** Ar= C₆H₄OCH₃-4

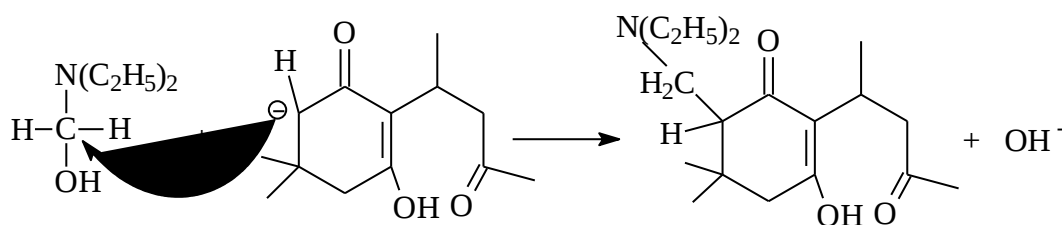
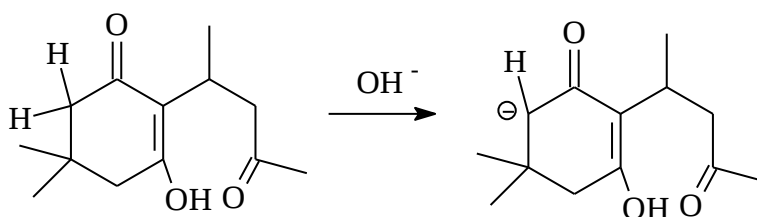
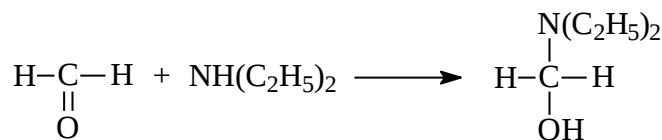
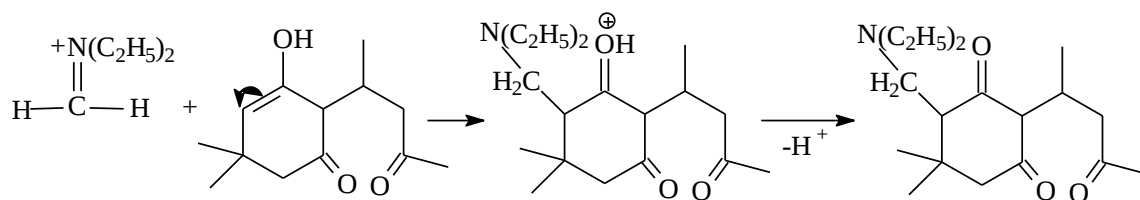
Оказалось, что соединения **1 а-в** довольно инертны по отношению к формальдегиду и гидрохлориду диметиламина. Реакция аминометилирования оксо-1,5-дикетонов **1 а-в** как в среде этанола, так и в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии вышеуказанных реагентов приводит только к незначительному выходу аминотрикетонов **2 а-в**.

Конденсацию удалось осуществить при кипячении смеси оксо-1,5-дикетонов **1 а-в** с избытком диэтиламина и параформом в этаноле в присутствии соляной кислоты, взятой в количестве, необходимом для деполимеризации параформа. В изученных условиях трикетоны **1 а-в** образуют смесь соединений, одним из которых является соответствующий аминодикетон **2 а-в**.

Специфика строения оксо-1,5-дикетонов **1 а-в**, а именно, наличие внутримолекулярной водородной связи хелатного типа делает предпочтительным вступление диэтиламинометильной группы в положение С-4 циклогександионного фрагмента молекулы.

Известно, что реакция Манниха может катализироваться как кислотами, так и основаниями [6]:





Изучение влияния характера замещающих групп показало, что присутствию электронодонорных метоксильных заместителей в арильных фрагментах молекул оксо-1,5-дикетон **1 б**, **в** в сравнении с трикетон **1 а** заметно не влияет на направление их превращения. Следует отметить, что присутствие метильных групп в положении С-5 циклогександионового фрагмента соединений **1 а**, **б** заметно затрудняет реакцию, о чем свидетельствует снижение скорости реакции относительно трикетона **1 в**.

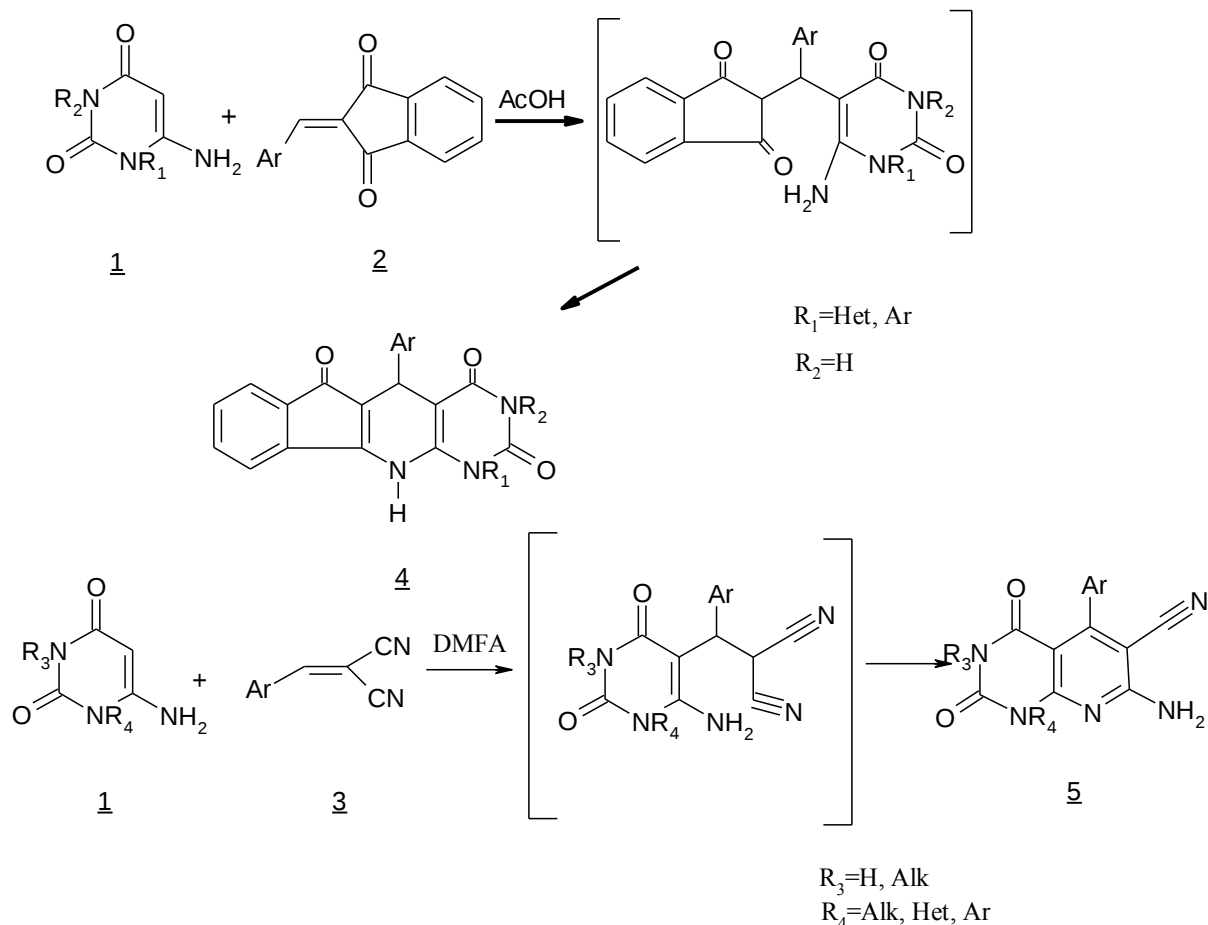
Структура полученных соединений подтверждена данными спектральных исследований.

Литература

1. Тиличенко М. Н., Павел Г. В. // ЖОрх. 1964. Т. 1. Вып.11. С.1992-1994.
2. Тиличенко М. Н., Павел Г. В., Чумак А. Д. // ЖОрх. 1971. Т. 7. Вып.4. С.704-710.
3. Павел Г. В., Тиличенко М. Н. // ХГС. 1975. № 2. С.243-245.
4. Головин Е. Т., Глухов Б. М. // ЖОрХ. 1971. Т. 7. Вып.8. С.1727-1733.
5. Головин Е. Т., Глухов Б. М., Боцман Л. С., Бурделева Т. В. // ХГС. 1975. № 7. С.903-906.
6. Марч Дж. Органическая химия. Т.3: М. Мир. – 1987. 459 с.

РЕАКЦИИ АМИНОУРАЦИЛОВ С 2-АРИЛИДЕН 1,3-ИНДАНДИОНАМИ И АРИЛИДЕНМАЛОНОНИТРИЛАМИ

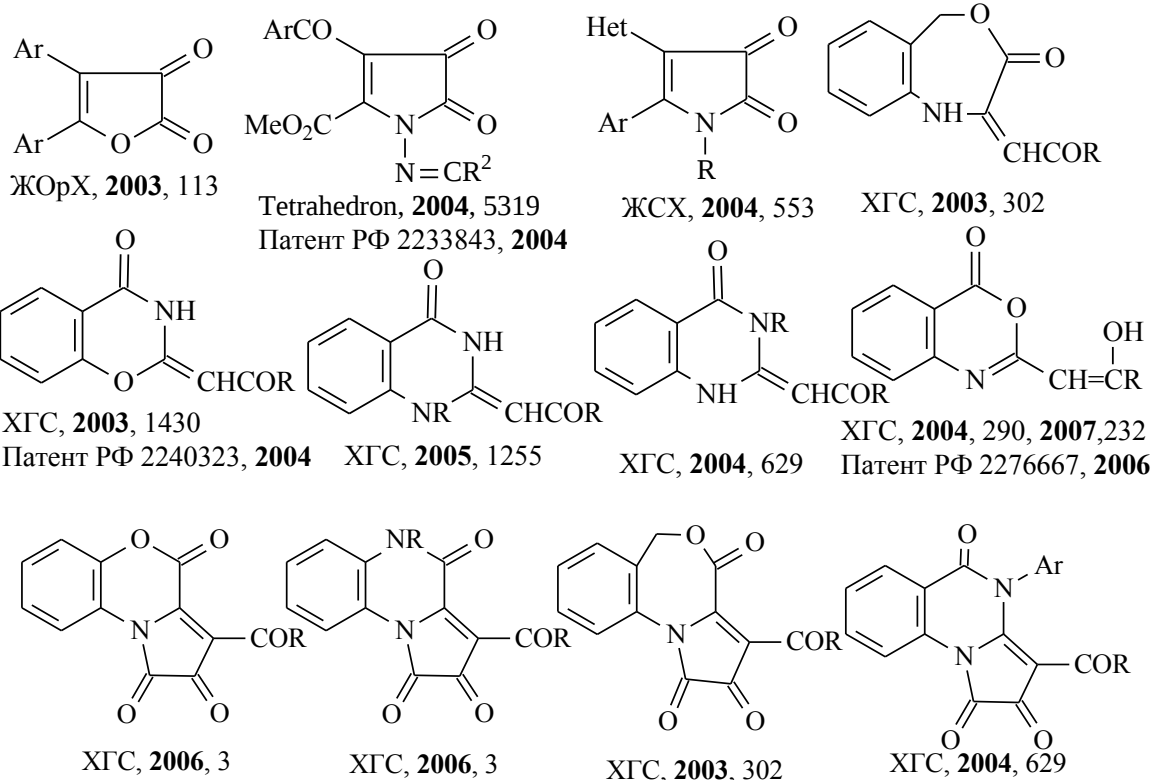
Аминоурацилы, как C,N – динуклеофильные реагенты, широко применяются для построения азотсодержащих гетероциклов. В качестве диэлектрофилов в этих процессах обычно используются разнообразные непредельные карбонильные соединения (альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты). Мы нашли, что при взаимодействии 6-аминоурацила **1** (рис. 1) с 2-арилиден 1,3-индандионами **2** и арилиденмалононитрилами **3** происходит хемоселективная реакция с образованием 5-арил-1,3-R₁,R₂ –2,3,4,5,6,11-гексагидро-1H-индено[2,1:5,6] пиридо[2,3-d]пиридин-2,4,6-трионов **4** и 7-амино-2,4-диоксо-5-арил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрила **5** соответственно. На первой стадии получается аддукт Михаэля, дальнейшая внутримолекулярная циклизация которого с участием 6-аминогруппы ведёт к образованию продуктов **4** и **5**.



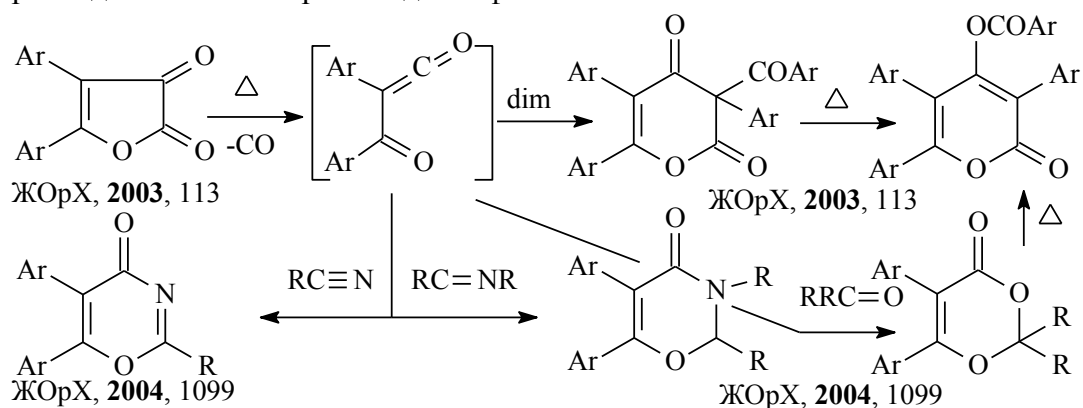
Присутствие фармакофорных группировок в синтезируемых гетероциклах представляет интерес с целью поиска новых потенциально биологически активных соединений.

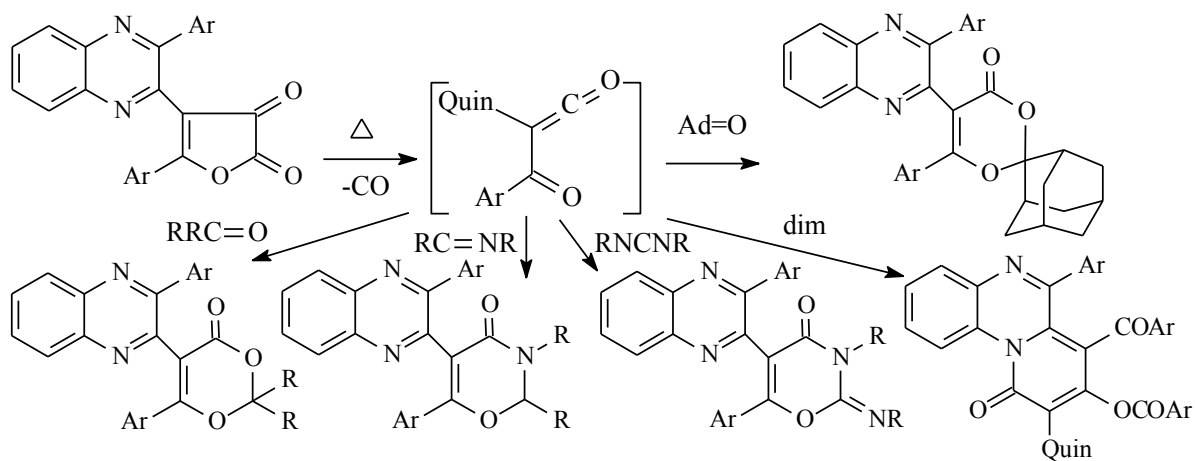
ДИОКСОГЕТЕРОЦИКЛЫ И ГЕТЕРОКУМУЛЕНЫ НА ИХ ОСНОВЕ В РЕАКЦИЯХ С ДИЕНОФИЛАМИ

Усовершенствованы известные и разработаны новые методы синтеза гетероциклических енаминов и пятичленных диоксогетероциклов на их основе. В основном усилия были направлены на синтез диоксогетероциклов с активирующими заместителями и аннелированных азгетероциклами.



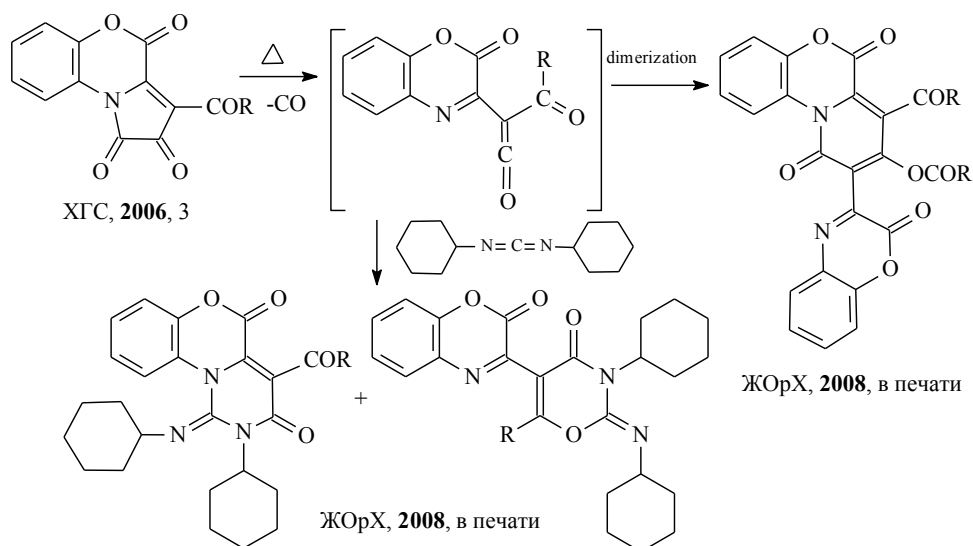
Термолиз 4-арил- и 4-гетерил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов приводит к генерированию ароил- и гетероилкетенов, участвующих в межмолекулярных реакциях [4+2]присоединения с полярными диенофилами.





ХГС, **2003**, 140, **2004**, 288, ЖОрХ, **2004**, 1094, **2007**, 111, Патент РФ 2240320, **2004**

Термолиз 3-ацилпирроло[1,2-*d*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов приводит к генерированию ароил(бензоксазинил)кетенов, участвующих в реакциях [4+2]присоединения с активными диенофилами.

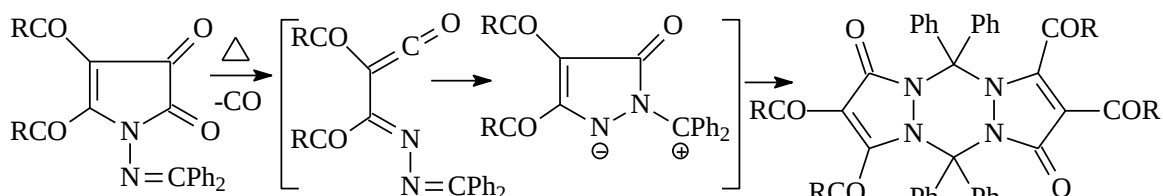


ХГС, **2006**, 3

ЖОрХ, **2008**, в печати

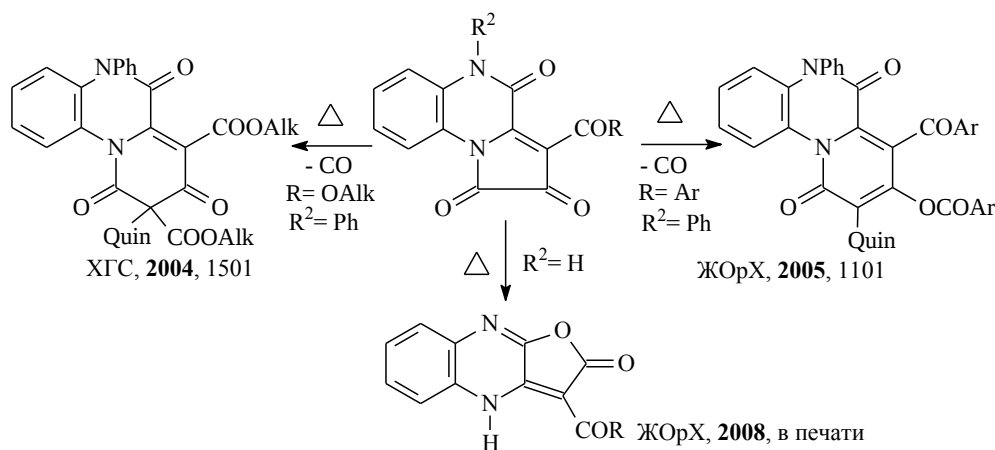
ЖОрХ, **2008**, в печати

Термолиз 1-метиленамино-1*H*-пиррол-2,3-дионов приводит к генерированию первых представителей класса гидразоноилкетенов, циклизующихся в азометинимины, подвергающиеся димеризации «голова к хвосту» в дипиразоло[*a,d*][1,2,4,5]тетразины.

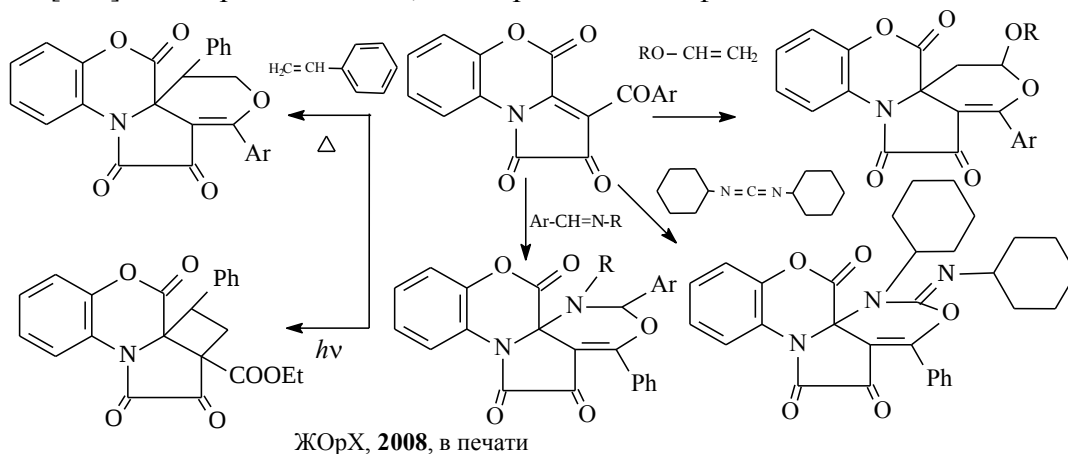


Tetrahedron, **2004**, 5319, Патент РФ 2233843, **2004**

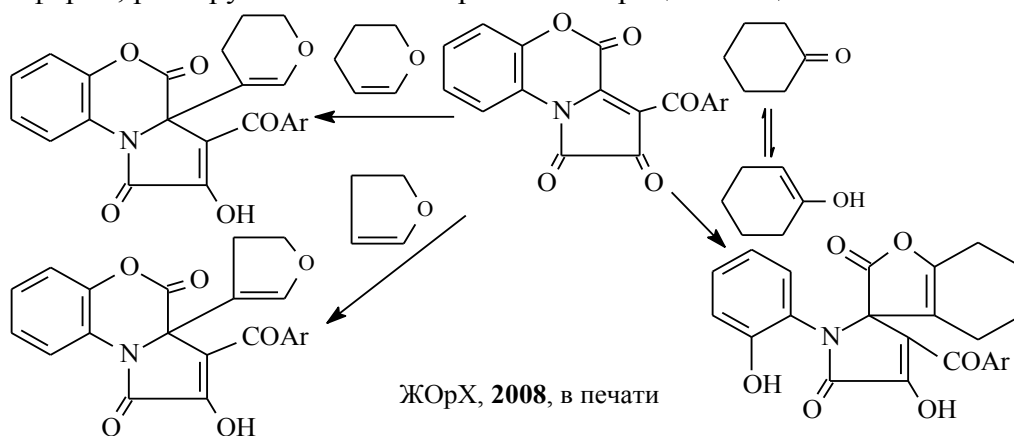
Термолиз 3-ацилпирроло[1,2-*a*]хиноксазин-1,2,4-трионов приводит к генерированию ацил(хиноксалинил)кетенов, стабилизирующихся внутри- либо межмолекулярно.



4-Ацилзамещенные пиролобензоксазинтрионы способны к участию в качестве гетеродиенов фрагментом $C^{3a}=C^3-C=O$ в термически инициируемых реакциях [4+2]циклоприсоединения, а фрагментом $C^{3a}=C^3$ в фотохимически инициируемых реакциях [2+2]циклоприсоединения, с полярными диенофилами.



В противовес вышеописанному, пирен и дигидрофуран присоединяются к атому углерода в положении 3а пиролобензоксазинтрионов, а циклогексанон, в своей енольной форме, реагирует по схеме спиро-бис-гетероциклизации.

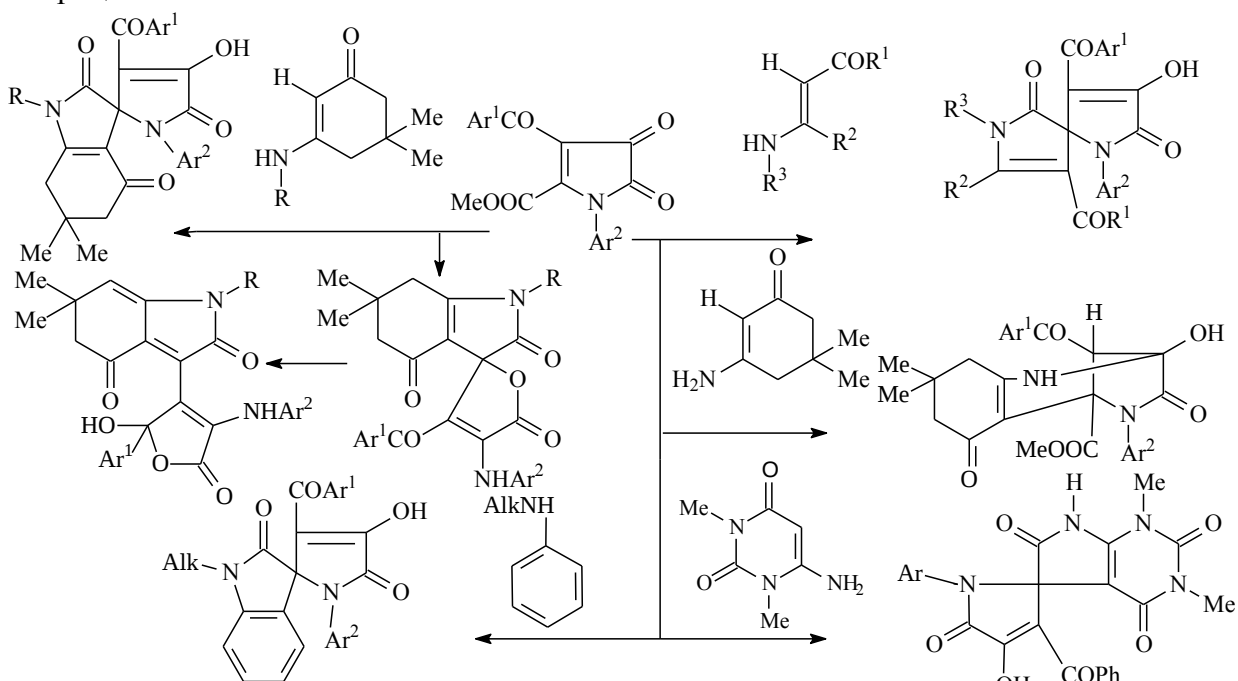


Структуры ключевых продуктов синтеза подтверждены РСА.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 08-03-01032, 07-03-96036).

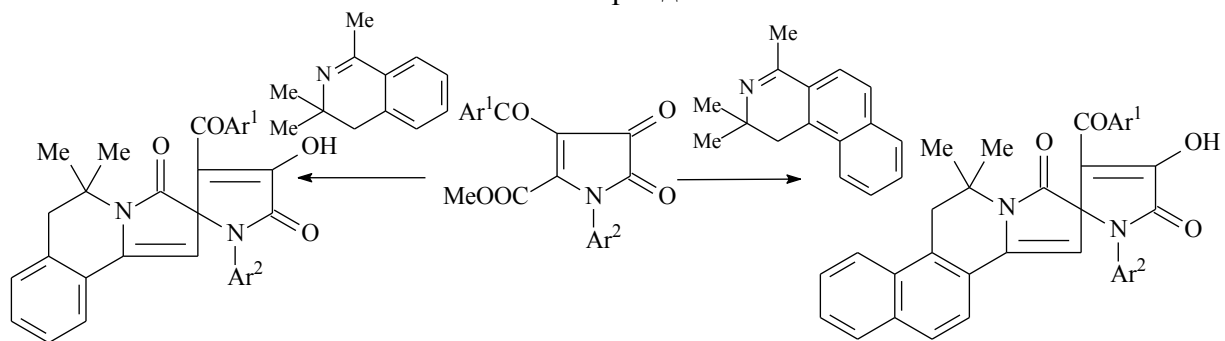
Рециклизации и гетероциклизации гетерено[*a*]пиррол-2,3-дионов под действием и при участии бинуклеофильных реагентов широко применяются как доступный метод построения разнообразных спиро-бис-гетероциклических, конденсированных и мостиковых гетероциклических систем.

Рециклизации и гетероциклизации 4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием енаминов, в том числе гетероциклических, N-алкиланилинов приводят к образованию спиро-бис-гетероциклических и мостиковых гетероциклических систем.

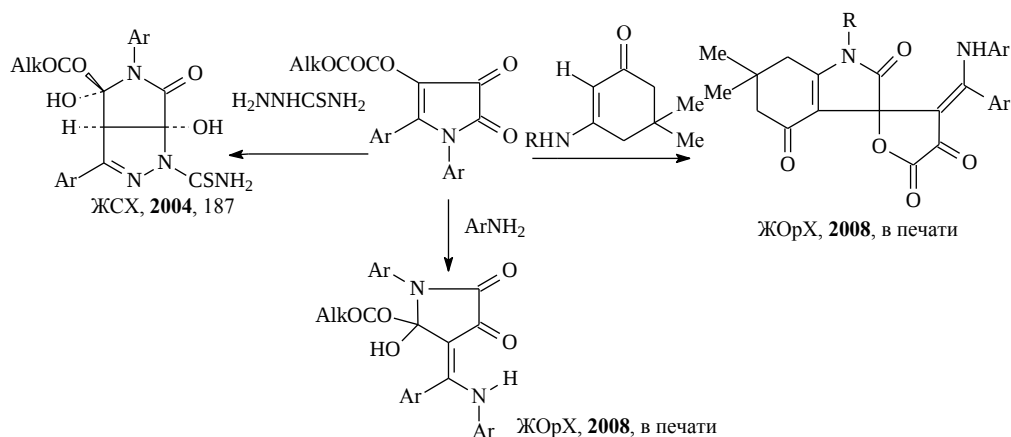


ХГС, **2004**, 124, ЖОрХ, **2004**, 1840, **2006**, 787, **2007**, 148, **2008**, в печати, Патент РФ 2238272, **2004**

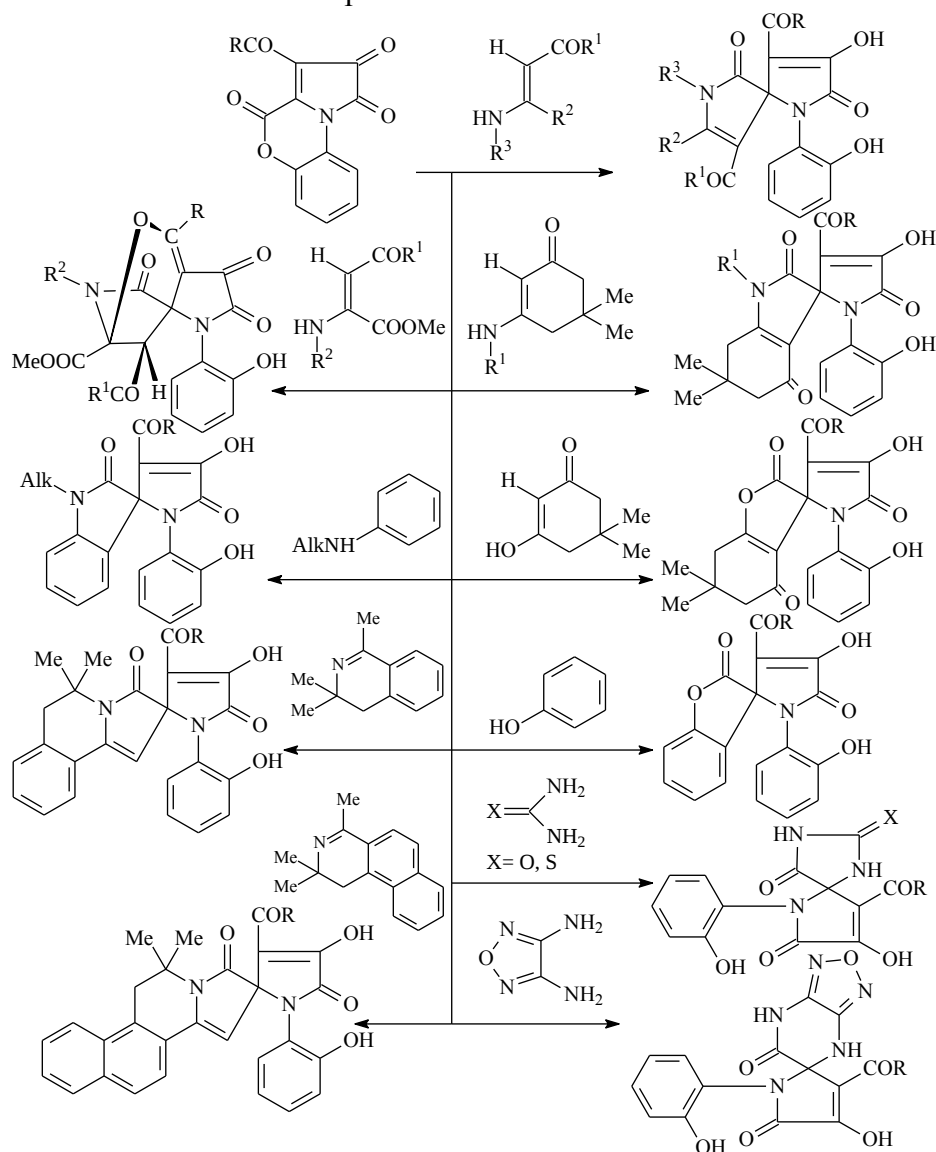
На основе реакций с енаминами ряда изохинолина разработан новый способ синтеза высоко биологически активных аналогов стероидов.

Mendelev Comm., **2005**, 158, ЖОрХ, **2008**, в печати, Патент РФ 2281286, **2006**

Необычны нуклеофильные реакции 4-алкоксалил-1*H*-пиррол-2,3-дионов.

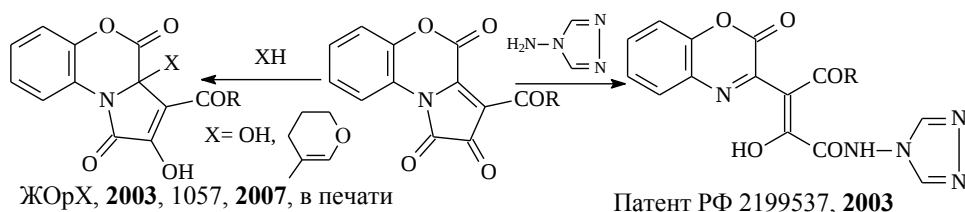


Рециклизации 3-ацилпирроло[1,2-*d*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов под действием 1,3-CH,NH, CH,OH, NH,NH бинуклеофильных реагентов путь построения спиро-бис-гетероциклов и мостиковых азагетеросистем.

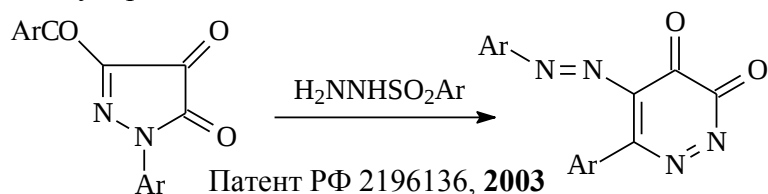


Mendelev Comm, 2004, 75, ЖОрХ, 2006, 463, 2007, 103, 2007, 152, 2007, 634, 2008, в печати, Патент РФ 2294330, 2007, заявка на Патент РФ, 2007

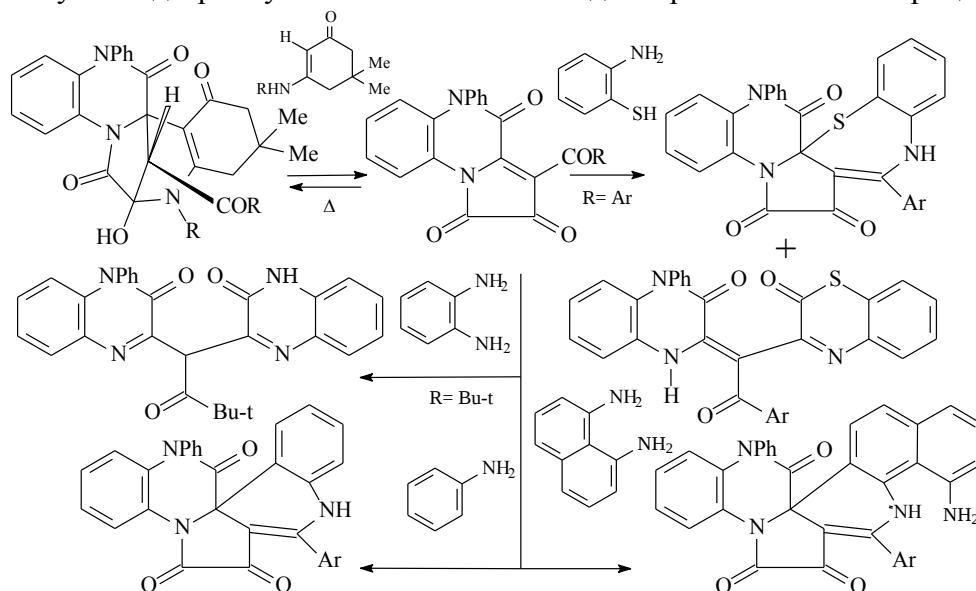
Реакции 3-ацилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с моноклеофилами приводят к образованию двух рядов продуктов.



Исследована рециклизация 1*H*-пиразол-4,5-дионов в пиридазин-4,5-дионы, обладающие противосудорожной активностью.



Реакции 3-ацилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трионов с бинуклеофилами обычно протекают с сохранением исходной гетеросистемы, что позволяет проводить нуклеофильную «надстройку» мостиковых или конденсированных азагетероциклов.



Структуры ключевых продуктов синтеза подтверждены РСА.

Возможность практического использования полученных результатов заключается в том, что производные 1*H*-пиррол-2,3-дионов, а в особенности гетерено[а]пиррол-2,3-дионов, являются аналогами естественных метаболитов живого организма и при весьма низкой токсичности проявляют разнообразную фармакологическую активность: противовоспалительную (Патент РФ 2199537), анальгетическую (заявка на Патент РФ), противомикробную (Патенты РФ 2257386, 2281286, 2294330), антигипоксическую, противосудорожную (Патент РФ 2196136), противоопухолевую (Патент РФ 2233843), что является важным прикладным аспектом в исследовании их нуклеофильных превращений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 07-03-96036).

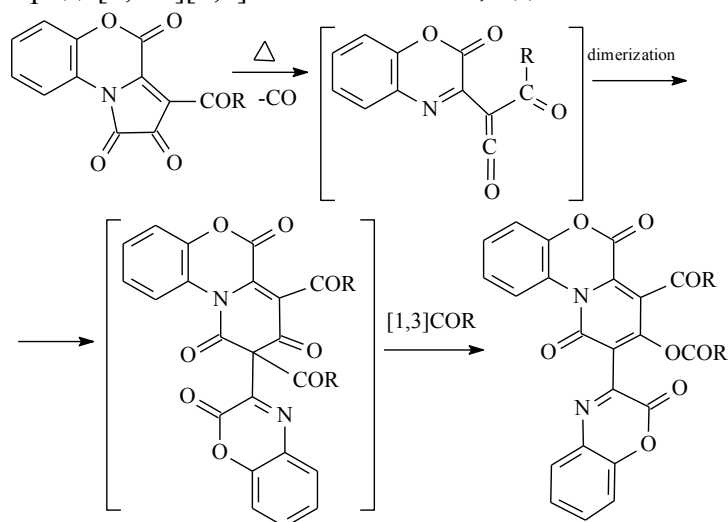
Пермский государственный университет, Пермь, koh2@psu.ru

Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка

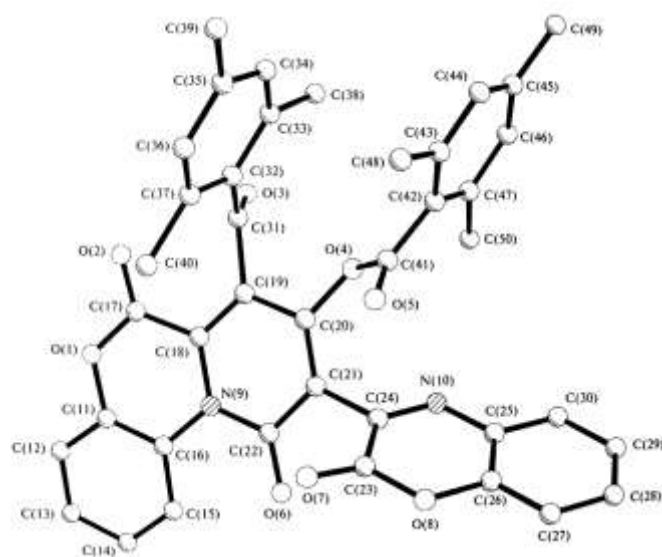
АРОИЛ(БЕНЗОКСАЗИНИЛ)КЕТЕНЫ В СИНТЕЗЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Реакции циклоприсоединения функциональнорзамещенных кетенов, генерируемых термическим декарбонилированием пятичленных диоксогетероциклов, широко применяются в синтезе конденсированных азагетероциклических систем, обладающих различными видами биологической активности.

Термолиз 3-ароилпирроло[1,2-*d*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов приводит к генерированию ароил(бензоксазинил)кетенов, участвующих в реакциях [4+2]присоединения с активными диенофилами. В отсутствии партнеров по взаимодействию ароил(бензоксазинил)кетены стабилизируются путем участия в реакции [4+2]циклодимеризации с последующим [1,4]ацилотропным сдвигом в первоначально образующихся циклоаддуктах и образованием 4-ароил-3-ароилокси-2-(2-оксо-2Н-1,4-бензоксазин-3-ил)пиридо[2,1-*c*][1,4]бензоксазинил-1,5-дионон.

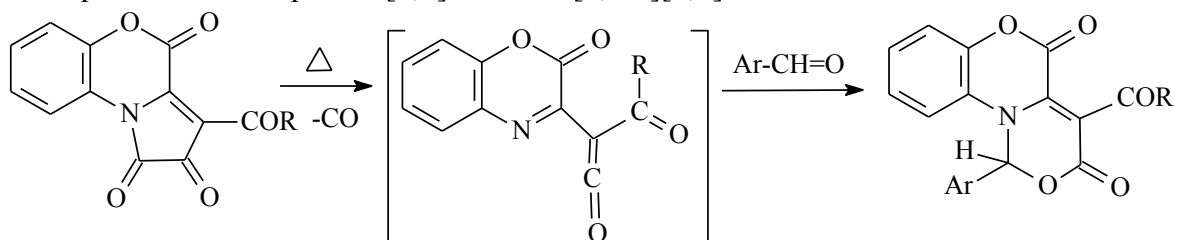


Спектральные характеристики синтезированных пиридо[2,1-*c*][1,4]бензоксазинил-1,5-дионон и модельного 2-(2-оксо-2Н-1,4-бензоксазин-3-ил)-4-(2,4,6-триметилбензоил)-3-(2,4,6-триметилбензоилокси)пиридо[2,1-*c*][1,4]бензоксазинил-1,5-дионон А, структура которого подтверждена РСА, весьма близки.

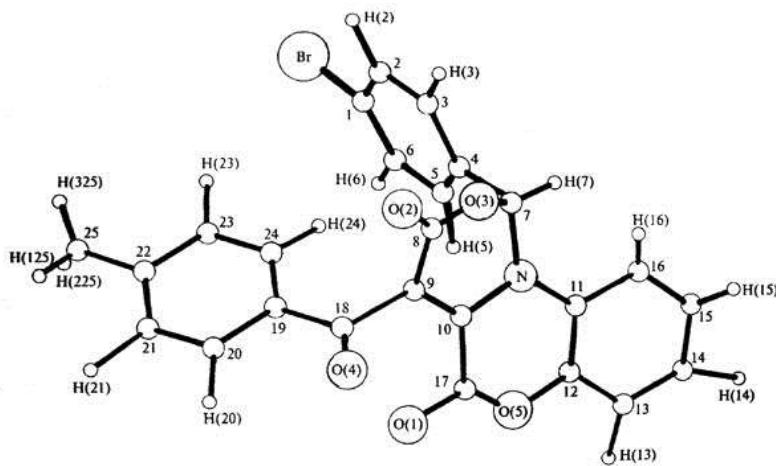


Молекулярная структура соединения А.

Термолиз 3-ароилпирроло[1,2-*d*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов в присутствии арилкарбальдегидов приводит к образованию продуктов «перехвата» ароил(бензоксазинил)кетенов альдегидами, причем вне зависимости от структуры радикала в кетене в реакции [4+2]циклоприсоединения принимает участие имидоилкетеновый фрагмент молекулы ароил(бензоксазинил)кетена с образованием 1-арил-4-ароил-1,3-дигидро-5*H*-[1,3]оксазино[4,3-*c*][1,4]бензоксазин-3,5-дионов.

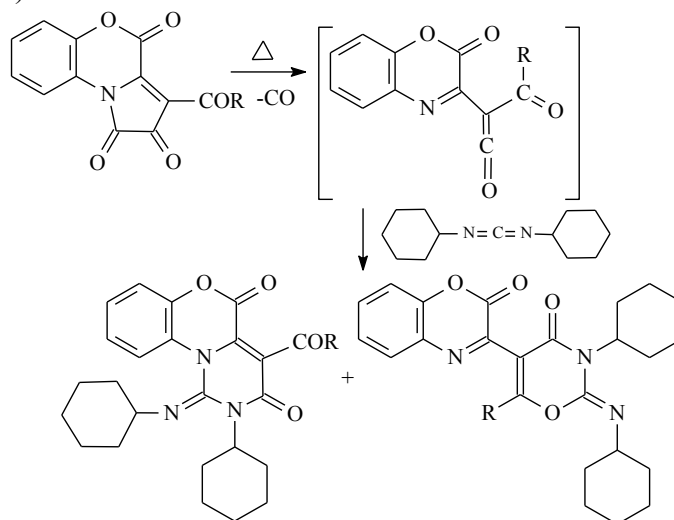


Спектральные характеристики синтезированных [1,3]оксазино[4,3-*c*][1,4]бензоксазин-3,5-дионов и модельного 1-(4-бромфенил)-4-(4-толуоил)-1,3-дигидро-5*H*-[1,3]оксазино[4,3-*c*][1,4]бензоксазин-3,5-диона Б, структура которого подтверждена РСА, весьма близки.



Молекулярная структура соединения Б.

Термолиз 3-ацилпирроло[1,2-*d*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов в присутствии дициклогексилкарбодиимида приводит к образованию продуктов «перехвата» ароил(бензоксазинил)кетенов карбодиимидом, причем в зависимости от структуры радикала в кетене в реакции [4+2]циклоприсоединения принимает участие ацилкетеновый либо имидоилкетеновый фрагмент молекулы ароил(бензоксазинил)кетена.



В продолжение проведенных исследований планируется изучение реакций циклоприсоединения ароил(бензоксазинил)кетенов с другими активными диенофилами.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 08-03-01032).

Пермский государственный университет, Пермь, koh2@psu.ru

Ф.С. Мелконян, Н.Е. Голанцов, А.П. Топольян, А.В. Карчава, М.А. Юровская

ОБЩИЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОФУРАН- И ИНДОЛ-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

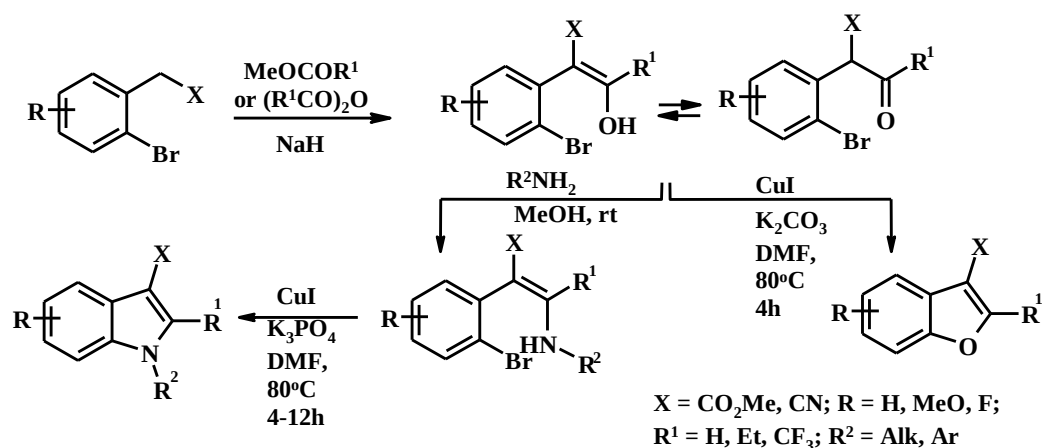
Производные индола и бензофурана широко распространены в природе и практически всегда ассоциируются с биологической активностью. Бензофурановый и индольный структурные фрагменты присутствуют в целом ряде фармацевтических препаратов, используемых для лечения самых разнообразных заболеваний, красителях, соединениях, используемых в агрохимии. Более чем вековой пристальный интерес синтетической органической химии к производным индола привел к созданию богатого арсенала методов построения и модификации индольной бициклической системы [1]. Методы синтеза бензофуранов развиты в значительно меньшей степени, особенно ограничены подходы к производным бензофурана, замещенным по положению 3 [2]. Тем не менее, и в случае индолов некоторые синтетические проблемы все еще остаются нерешенными.

Значительного прогресса в синтезе труднодоступных производных индола [3, 4] и бензофурана [5], как впрочем, и многих других гетероциклических соединений, удалось достичь в последние десятилетия с применением различных процессов, катализируемых переходными металлами, и, прежде всего палладием. Хотя синтетические методы, использующие реакции, катализируемые палладием, обладают зачастую уникальными возможностями, для них характерны существенные недостатки, связанные, прежде всего с дороговизной этих методов, которая определяется не только, и не столько, высокой стоимостью самого палладия, но и трудной доступностью необходимых лигандов. Кроме того, успешная реализация практически любого превращения, катализируемого соединениями палладия, требует тщательного обеспечения инертности атмосферы и предотвращения доступа кислорода и влаги воздуха, поскольку как катализаторы – комплексы палладия, так и сами лиганды обычно чувствительны к окислению.

Современные подходы к созданию новых синтетических методов стремятся к простым в осуществлении реакциям, обладающим широкими возможностями для синтеза однотипных соединений, использующим дешевые и нечувствительные к кислороду и влаге реагенты и катализаторы, приводящим к целевым соединениям с высокими выходом и чистотой, достигаемой без какой-либо дополнительной очистки. В связи с этим особый интерес представляют процессы, основанные на одном и том же исходном соединении для получения большого массива разнообразных, но родственных молекул, в результате простых надежных превращений на поздних стадиях синтеза [6]. Интенсивно развиваемые в последние годы синтетические методы основаны на использовании реакций, катализируемых солями меди [7, 8], которые в значительной мере отвечают всем этим требованиям. В отличие от палладиевых катализаторов, катализаторы на основе соединений меди дешевы, стабильны, обычно довольствуются простыми, легко доступными лигандами, такими как гликоли, диамины, аминокислоты и др., а в некоторых случаях весьма эффективны и в отсутствие каких-либо лигандов. В последние годы в литературе были описаны примеры использования катализируемых солями меди реакций, приводящих к образованию связей C–C, C–N, C–O, для синтеза различных гетероциклических соединений, в том числе индолов [9, 10] и бензофуранов [11].

Мы применили катализируемые солями меди реакции образования связей C–O и C–N для простого и эффективного синтеза различных производных бензофуран- и индол-3-карбоновых кислот. Эти соединения широко используются в качестве «строительных блоков» для создания различных соединений с полезными свойствами [12, 13]. Хотя известно несколько синтетических подходов к бензофуран- и индол-3-карбоновым кислотам, однако все они не лишены существенных недостатков, среди которых использование жестких реакционных условий, низкие выходы, многостадийность процесса, использование дорогостоящих и/или опасных в обращении реагентов. Кроме того, следует отметить, что не существует общего синтетического подхода, позволяющего получать с одинаковой эффективностью как производные N-арил, так и N-алкилиндол-3-карбоновых кислот.

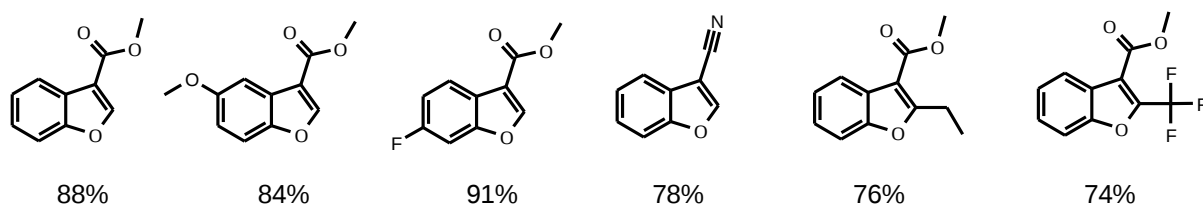
Схема 1



Предложенный нами подход к производным бензофуран- и индол-3-карбоновым кислотам основан на использовании общего исходного соединения – α -ацил- α -(*o*-бромфенил)ацетатов или соответствующих нитрилов, которые легко могут быть получены с выходами от средних до высоких при конденсации производных *o*-бромфенилуксусной кислоты с метиловыми эфирами или ангидридами карбоновых кислот (Схема 1). Метиловые эфиры α -формил-, α -пропионил-, α -трифторацетил-*o*-бромфенилуксусных кислот и соответствующие эфиры легко циклизируются в соответствующие производные бензофурана при нагревании в присутствии основания (K_2CO_3) и иодида меди (I) (5-10 мол. %) в растворе ДМФА. Превращение осуществляется с количественной конверсией исходного соединения, и образованием производных бензофуран-3-карбоновой кислоты (Таблица 1) с высокой степенью чистоты (более 95% по данным ЯМР и газовой хроматографии), что позволяет использовать их в каких-либо дальнейших превращениях без дополнительной хроматографической очистки.

Таблица 1

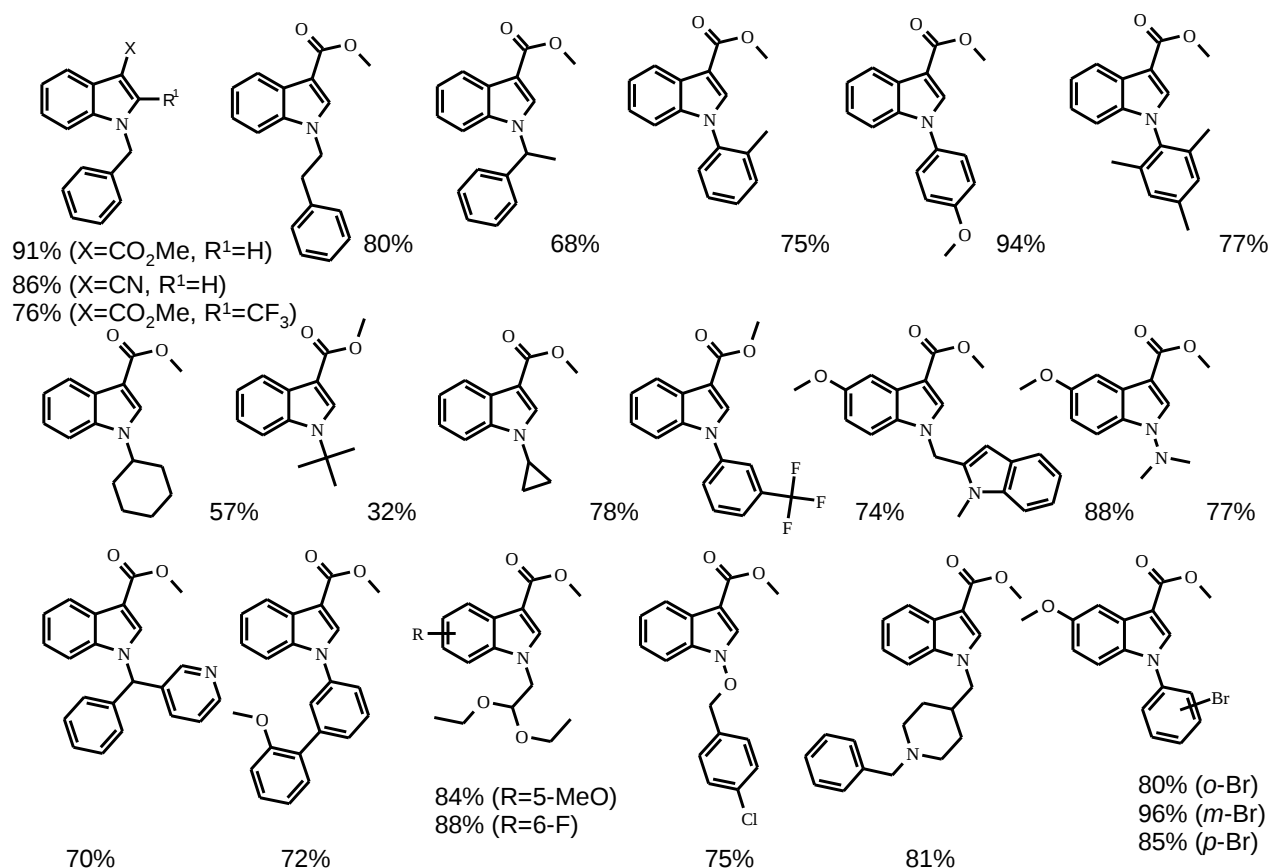
Строение и выходы производных бензофуран-3-карбоновой кислоты



Для получения производных индол-3-карбоновых кислот эфиры и нитрилы α -ацил- α -(*o*-бромфенил)уксусных кислот были превращены в соответствующие енамины (Схема 1). Для большинства первичных алифатических и ароматических аминов это превращение происходило количественно при перемешивании при комнатной температуре раствора эквимольных количеств реагентов в течение 4-6 ч. В случае 2,4,6-триметиланилина для полного завершения реакции потребовалось гораздо более продолжительное время реакции – 48 ч. Анилины, содержащие сильные электроноакцепторные заместители в положении 2 и 4, а именно 4-нитроанилин и 2-трифторметиланилин, вовсе не вступали в эту реакцию, даже после многочасового кипячения реакционной смеси в толуоле. Полученные таким образом енамины были использованы на следующей стадии сразу после удаления растворителя без какой-либо очистки. Циклизацию енаминов в соответствующие индолы проводили в тех же условиях, что и циклизацию в бензофураны. В случае енаминов, полученных из первичных стерически незатрудненных алифатических аминов и всех анилинов, соответствующих индолы были получены с высокими выходами (75-96%) при относительно непродолжительном времени реакции (4 ч). В большинстве случаев чистота полученных индолов по данным ЯМР ^1H и газовой хроматографии составляла более 95% (Таблица 2).

Таблица 2

Структуры и выходы производных индол-3-карбоновой кислоты



Как следует из данных приведенных в таблице 2, при циклизации енаминов, полученных из α -разветвленных алифатических аминов, таких как 1-метилбензиламин, *трет*-бутиламин, циклогексиламин, соответствующие индолы были выделены с меньшими выходами, причем время необходимое для достижения полной конверсии исходных енаминов существенно увеличилось. В случае *N*-трет-бутиленамина, полная конверсия исходного соединения не была достигнута даже после выдерживания

реакционной смеси в течение 20 ч, и метиловый эфир 1-*трет*-бутилиндол-3-карбоновой кислоты был получен после хроматографической очистки лишь с выходом 32%. Однако следует отметить, что это соединение было получено нами впервые. Предложенный нами подход к синтезу производных индол-3-карбоновых открывает и некоторые другие весьма ценные синтетические возможности: так, например, метод эффективен для синтеза *N*-циклопропил-, *N*-арил производных индола, в том числе содержащих заместители в *орто*-положении. Альтернативные подходы к синтезу таких соединений основаны на катализируемых палладием реакциях *N*-циклопропанирования или *N*-арилирования *NH*-индолов и не лишены упомянутых ранее недостатков.

Мы изучили возможность одnoreакторного двухстадийного синтеза метилового эфира 1-бензилиндол-3-карбоновой без промежуточного выделения енамина. Синтез проводили в ДМФА, на первом этапе смесь эквимольных количеств метилового эфира α -формилфенилуксусной кислоты и бензиламина перемешивали при комнатной температуре 6 ч, затем после добавления иодида меди и фосфата калия реакционную смесь выдерживали при 80°C 6ч, после стандартной обработки соответствующее производное индола было выделено с выходом (87%) соизмеримым с выходом, полученным при альтернативном проведении процесса. Это свидетельствует, что предложенный нами метод синтеза производных индола в результате катализируемого солями меди внутримолекулярного аминирования практически не чувствителен к присутствию эквимольного количества воды и, следовательно, не требует применения обезвоженных растворителей.

В результате проведенного нами исследования был разработан общий метод синтеза различных производных бензофуран- и индол-3-карбоновых кислот, основанный на использовании катализируемой солями меди реакции внутримолекулярного аминирования арилбромидов. Этот метод использует общие исходные соединения для синтеза производных бензофурана и индола, позволяет широко варьировать заместители, как в бензольной части бициклической системы, так и в положении 1 индола. Процесс легко осуществим в мягких условиях, позволяет использовать субстраты, содержащие различные функциональные группы. В большинстве случаев чистота полученных этим способом производных бензофурана и индола превышала 95% без применения хроматографической очистки.

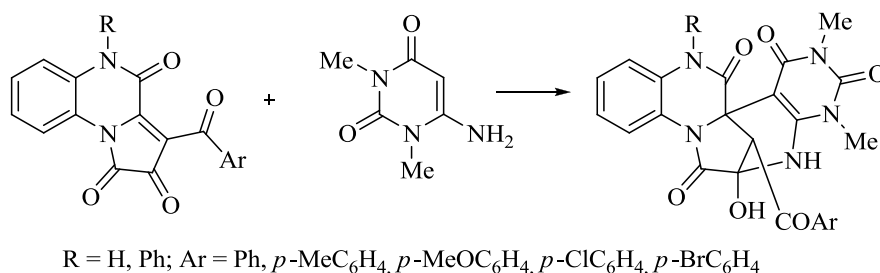
Литература

1. Sundberg R. J. Indoles. Best Synthetic Methods. Academic Press. **1996**. 175 p.
2. Кадиева М. Г., Оганесян Э. Т. // *XTC*. **1997**. №11. 1443-1458
3. Hamphrey G. R.; Kuethe J. T. // *Chem. Rev.* 2006. **106**. 2875-2911.
4. Patil S.; Buolamwini J. K. // *Curr. Org. Synth.* 2006, **3**, 477-498.
5. Sakamoto T., Kondo Y., Yamanaka H. // *Heterocycles*. 1998. **23**. 2225-2249.
6. Kolb H. C., Sharpless K. B. // *Drug Discovery Today*. 2003. **8**. 1128-1137
7. Kienle M., Dubbaka S. R., Brade K., Knochel P. // *Eur. J. Org. Chem.* 2007, **72**, 4166-4176.
8. Beletskaya I. P., Cheprakov A. V. // *Coord. Chem. Rev.* 2004, **248**, 2337-2364.
9. Barberris C., Gordon D., Thomas C., Zhang X., Cusack K. P. // *Tetrahedron Lett.* 2005. **46**. 8877-8880
10. Zhu Y.-M., Qin, L.-N., Liu, R., Ji, S.-J., Katayama, H. // *Tetrahedron Lett.* 2007. **48**. 6262-6266.
11. Cheng C., Dormer P. G. // *J. Org. Chem.* 2005. **70**. 6964-6967.
12. Sole D., Serrano O. // *J. Org. Chem.* 2008. **73**. 2476-2479.
13. Ölgén S., Kaeßler K., Nebioğlu D., Joachim J. // *Chem. Biol. Drug Des.* 2007. **70**. 547-551.

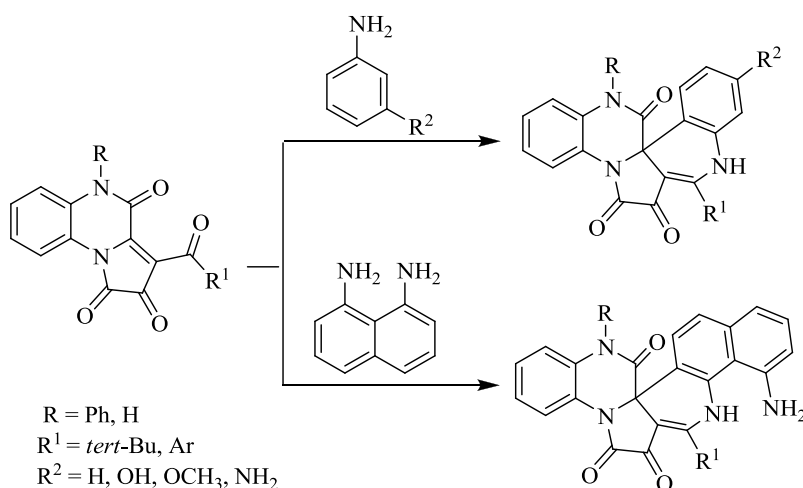
НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ И ТЕРМОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 3-АРОИЛПИРРОЛО[1,2-*a*]ХИНОКСАЛИН-1,2,4(5*H*)-ТРИОНОВ

Среди множества поликарбонильных гетероциклических соединений особое место занимают замещенные 1*H*-пиррол-2,3-дионы, в частности, аннелированные по стороне [*a*] азагетероциклами. В настоящей работе описаны нуклеофильные и термолитические превращения 1*H*-пиррол-2,3-дионов, аннелированных по стороне [*a*] хиноксалиновым фрагментом – пирролохиноксалинтрионы.

3-Ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионы взаимодействуют с 6-амино-1,3-диметилаурицилом с образованием 20-ароил-12-гидрокси-16,16-диметил-3,10,13-пентаазапентацикло[10.7.1.0^{1,10}.0^{4,9}.0^{14,19}]эйкоза-4,6,8,14(19)-тетраен-2,11,16,18-тетраонов.



3-Ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионы взаимодействуют с анилинами и 1,8-диаминонафталином, как с енаминами, с образованием продуктов [3+3]нуклеофильного присоединения групп *o*-NH₂ и NH анилинов и 1,8-диаминонафталина к атомам C^{3a} и C³-CO пирролохиноксалинтрионов и образованием замещенных 14*H*-хино[4',3':2,3]пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-7,14,15(8*H*,15*aH*)-трионов и 15-амино-2*H*-бензо[7',8']хино[4',3':2,3]пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,9(8*H*,17*aH*)-трионов соответственно.



Структура продукта взаимодействия с 1,8-диаминонафталином подтверждена методом рентгеноструктурного анализа и представлена на рисунке.

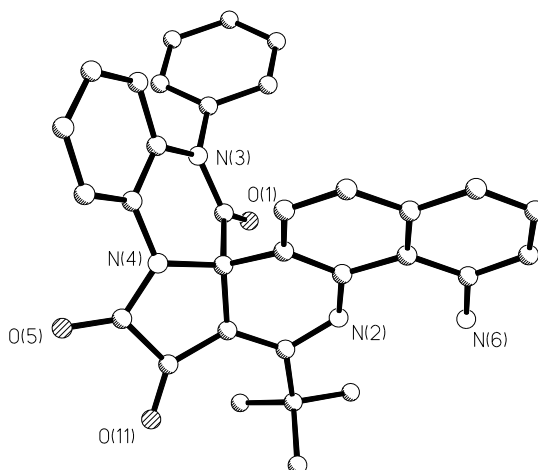
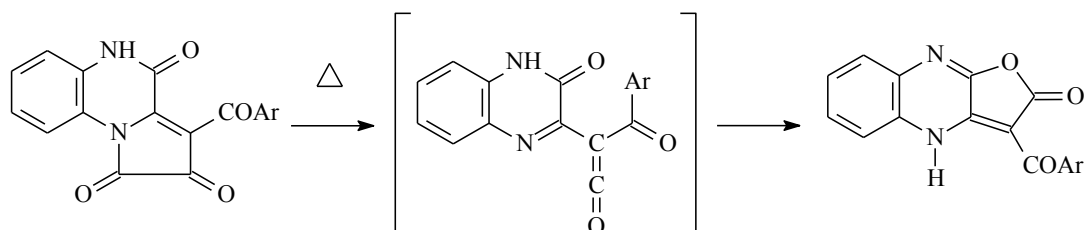


Рисунок. Молекулярная структура продукта взаимодействия с 1,8-диаминонафталином ($R=Ph$, $R^1=tert-Bu$).

Термолиз 4-незамещенных 3-ароилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трионов приводит к генерированию ароил(хиноксалинил)кетенов, стабилизирующихся внутримолекулярно.



Предложенные схемы демонстрируют богатые препаративные возможности конструирования мостиковых гетероциклических систем на основе нуклеофильных гетероциклизаций пирролдионов, аннелированных стороной [a] азагетероциклами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных исследований (грант № 07-03-96036, 08-03-01032).

Пермский государственный университет, Пермь, Россия, koh2@psu.ru

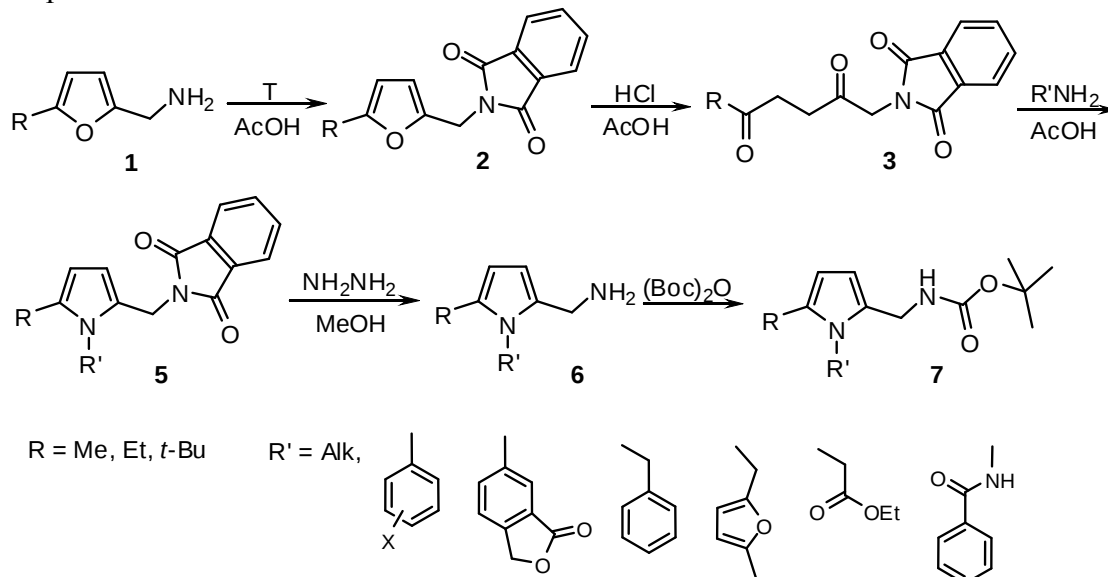
Пермский государственный технический университет, Пермь, Россия, snow-flake@mail.ru

Т.А. Невolina, М.Г. Учускин, В.А. Щербинин, А.В. Бутин

СИНТЕЗ 2-ПИРРОЛИЛМЕТИЛАМИНОВ ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНА

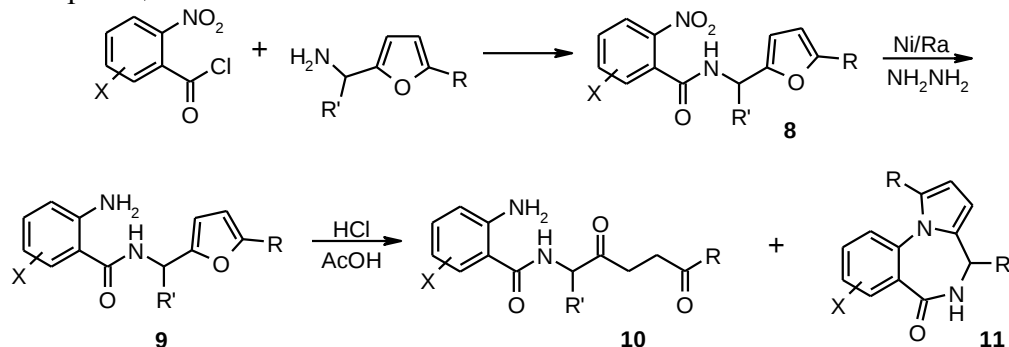
Производные 2-пирролилметиламина проявляют некоторые виды биологической активности, кроме того, благодаря малому молекулярному весу и наличию амино-функции, они могут быть использованы в синтезе широкого ряда потенциально физиологически активных соединений. Одним из самых распространенных методов синтеза пирролов является реакция Пааля-Кнорра, заключающаяся во взаимодействии 1,4-дикетонов с первичными аминами. С другой стороны известно, что алкилфураны в кислых средах легко подвергаются гидролизу, давая при этом 1,4-дикарбонильные соединения.

Мы разработали простой метод синтеза 2-пирролилметиламинов из производных 2-фурилметиламина **1**. Для понижения основности аминогруппы первоначально из соединений **1** получали фурфурилфталиимиды **2**, обработка которых соляной кислотой в уксусной кислоте при комнатной температуре давала дикетоны **3**. Кипячением в уксусной кислоте соединений **3** и первичных аминов были получены пирролы **5**. Снятие фталиимидной защиты осуществляли гидразин-гидратом в метаноле. Для простого хранения и использования аминов **6** при взаимодействии с Вос-ангидридом синтезированы амиды **7**.



Таким образом, нами получен широкий ряд производных 2-пирролилметиламина из 2-фурилметиламинов. Превращение фуранов в пирролы с применением кислотных катализаторов осуществляется в две ключевые стадии: синтез 1,4-дикетона из производного фурана путем обработки последнего кислотой и образование пиррола при взаимодействии дикетона с первичным амином. Прямое получение пирролов при взаимодействии фуранов с аминами осуществляют по реакции Юрьева, которая требует высоких температур и использования оксидов металлов в качестве катализаторов. Аналогичная реакция в присутствии кислотных катализаторов не известна. В тоже время сообщалось, что указанная реакция в присутствии кислот может быть осуществлена внутримолекулярно [1].

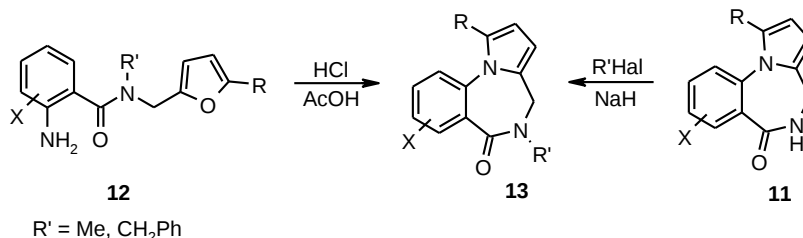
Учитывая этот факт, мы разработали новый метод синтеза каркаса пирроло[1,2-a][1,4]дiazепина [2]. При взаимодействии фурфуриламинов и хлорангидридов 2-нитробензойных кислот были получены амиды **8**, восстановление которых гидразин-гидратом в присутствии активированного никеля приводило к образованию антраниламидов **9**. Рециклизация соединений **9** в уксусной кислоте в присутствии соляной кислоты привела к diaзепинам **11** с высокими выходами. Установлено, что реакция протекает через промежуточное образование дикетонов **10**, которые можно выделить из реакционной смеси.



Также нами определены границы применимости этой реакции. Данное превращение успешно протекает для амидов **9** ($R' = \text{H}$, $R = \text{Me, Et}$). Если $R = t\text{-Bu}$, то реакция останавливается на образовании дикетона **10**, вероятно, в этом случае циклизация в

пиррол затруднена из-за стерических препятствий, создаваемых *трет*-бутильной группой. В случае $R = Ar$ или $R' = Me$, Ar происходит деструкция соединений **9** с образованием антраиламида.

Кроме того, показано, что рециклизация амида **12** ($R' = Me$) приводит к соответствующему пирролодiazепину **13** с низким выходом. В случае амида **12** ($R' = CH_2Ph$) в условиях рециклизации происходит его деструкция. В тоже время соединения **13** могут быть синтезированы с высоким выходом путем алкилирования пирролодiazепинов **11**.



Литература

1. Скворцов И.М., Бунтякова Н.А., Курамшин М.И., Филимонов С.А. // ХГС. 1983. С.1424.
2. Stroganova T.A., Butin A.V., Vasilin K.V., Nevolina T.A., Krapivin G.D. // Synlett. 2007. P.1106-1108.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №07-03-00352) и фирмы Bayer HealthCare AG (Germany).

НИИ химии гетероциклических соединений Кубанского государственного технологического университета, Краснодар, alexander_butin@mail.ru

Д.Д. Некрасов, Н.Ю. Лисовенко

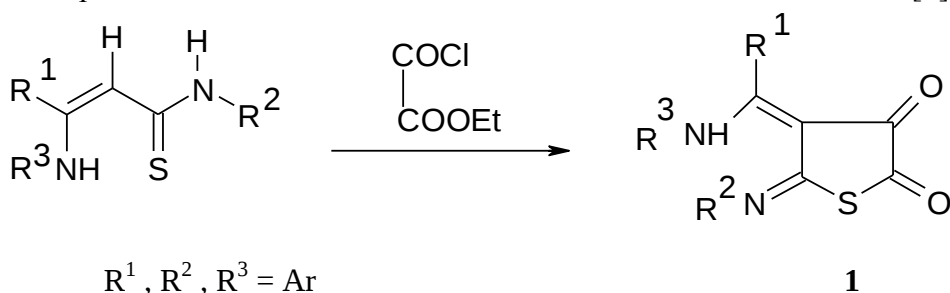
МЕТОДЫ СИНТЕЗА 4,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ТИОФЕН-2,3-ДИОНОВ

Пермский государственный университет, Пермь, kpibas@psu.ru

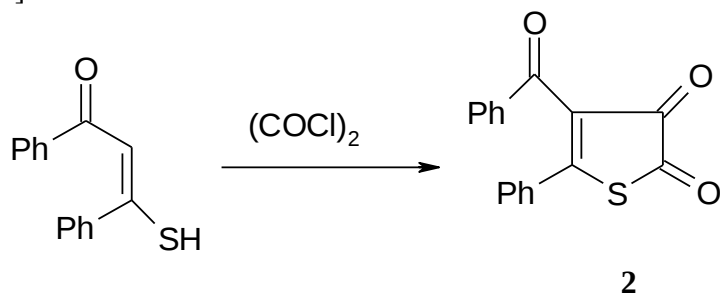
Виз-пятичленные диоксогетероциклы нашли широкое применение в органическом синтезе [1]. Это связано с возможностью получать на их основе различные гетерокумулены [2]. Например, фуран-2,3-дионы [3-6] и пиррол-2,3-дионы [7] при термолизе образуют реакционноспособные ацил(имидоил)-кетены, а тиазолин-4,5-дионы [8]- тиаоацилизоанаты, которые, участвуя в реакциях циклоприсоединения, дают новые гетероциклические системы.

В настоящее время в литературе отсутствуют обобщенные данные по методам синтеза тиофен-2,3-дионов. Восполнить этот пробел позволяет ниже приведенный обзор.

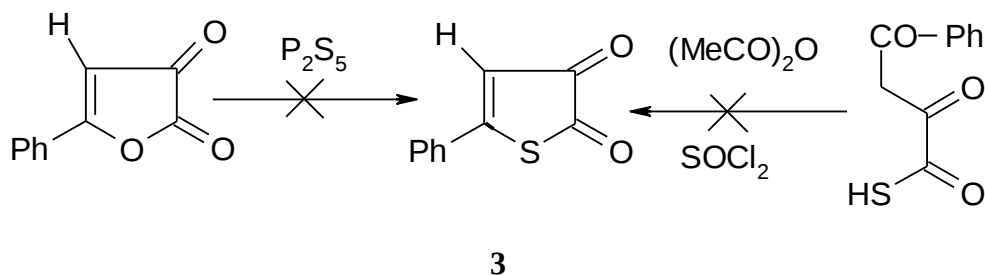
Тиофендионы **1** получают взаимодействием β -аминовинилтиоамидов с этилоксалилхлоридом в безводном бензоле в течении 2-4 ч с выходом 85% [9].



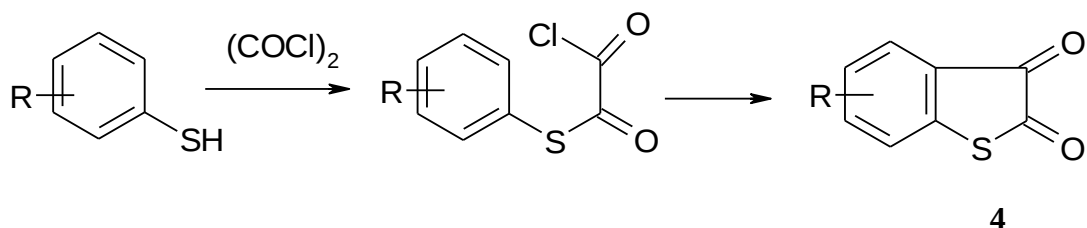
Метод синтеза тиофендиона **2** основан на циклоконденсации оксалилхлорида с 1,3-дифенил-1-меркапто-3-оксопропеном в эфире или бензоле в течение 4-5 ч. Выход составляет 82 % [10].



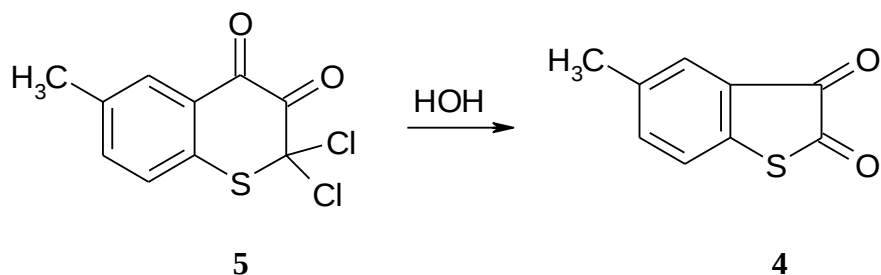
Попытки получения тиофендиона **3** из 5-фенил-2,3-дигидрофуран-2,3-диона с реактивом Лавессона оказались неудачными вследствие осмоления реакционной смеси. Не удалось синтезировать тиофендион **3** (по аналогии с соответствующим фурандионом) и циклизацией бензоилтиопировиноградной кислоты. Это связано с тем, что при конденсации ацетофенона с диэтиловым эфиром тиошавелевой кислоты по Кляйзену происходит выделение этилмеркаптана и вместо бензоилтиопировиноградной кислоты образуется бензоилпировиноградная кислота.



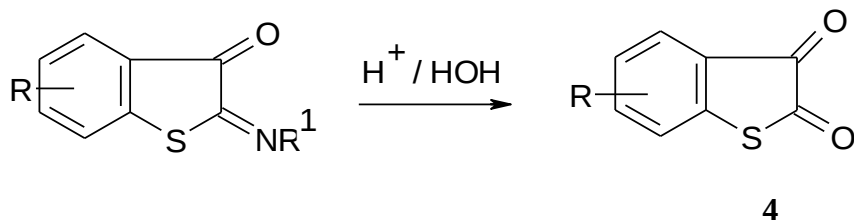
Значительно легче получают бензаннелированные тиофен-2,3-дионы. Так, тиофендион **4** имеющий самые различные заместители в бензольном кольце синтезирован взаимодействием соответствующих производных тиофенола с оксалилхлоридом в присутствии алюминия хлорида [11-16].



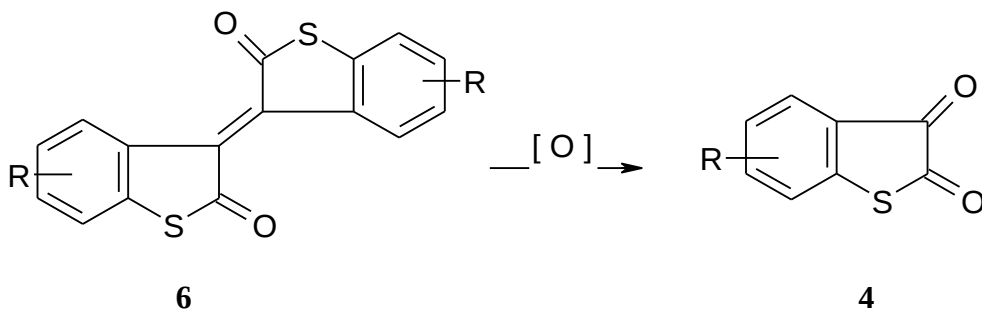
Необычной является рециклизация дихлорпроизводного бензтиопирандиона **5** в процессе его гидролиза в 5-метилбензо[*b*]тиофен-2,3-дион **4** [17].



Гидролиз в солянокислой среде 2-имино-5-метилбензо[*b*]тиофен-2,3-диона приводит к аналогичному соединению **4** [18]. Подобным образом получены многочисленные производные **4** имеющие алкил- и алкокси заместители или атомы галогена в бензольном кольце [19-27]. Более подробные данные приводятся в обзоре [28].



Другим способом получения соединений **4** является озonoлиз тиюиндиги **6** [29,30].



Наиболее информативными для доказательства строения тиофендионов **1,2,4** являются ИК спектральные характеристики карбонильных групп. Например, в соединении **1** ($R^1=R^2=R^3=\text{Ph}$) они поглощают в области 1739 см^{-1} и 1664 см^{-1} [9]; в тиофендионе **2** при 1725 см^{-1} , 1695 см^{-1} и 1635 см^{-1} [10]; а в тиофендионах **4** в интервале $1815\text{--}1800\text{ см}^{-1}$, и $1730\text{--}1720\text{ см}^{-1}$ [11].

Методом РСА установлено что молекула **2** неплоская. Фенильные кольца образуют с тиофеновым фрагментом углы $19,6^\circ$ и $109,7^\circ$. Расстояние (O)C-C(O) составляет $1.56\text{ \AA}$, что существенно превосходит стандартную длину между $sp^2\text{--}sp^2$ углеродными атомами. Это обусловлено, по-видимому, присутствием электроноакцепторных атомов кислорода, существенно разрыхляющих указанную связь. В тоже время длины других одинарных связей в тиофене согласуются с аналогичными межатомными расстояниями для подобных соединений [31].

Литература

1. Некрасов Д.Д., Масливец А.Н., Лисовенко Н.Ю., Залесов В.В., Пулина Н.А., Рубцов А.Е. // *Пятичленные гетероциклы с вицинальными диоксогруппами*. Пермь: Изд-во перм. ун-та. 2004. – 183 С.
2. Yranzo G.I., Elguero J., Flamang R., Wentrup C. // *Eur. J. Org. Chem.* 2001. V.7. P.2209.
3. Некрасов Д.Д. // в кн. *История химии: область науки и учебная дисциплина. К 100-летию профессора Н.А. Фигуровского*. Ин-т ист. естествозн. и техн. РАН. М.:Изд-во МГУ. 2001. С.133.
4. Некрасов Д.Д. // *ХГС*.2001. №3. С.291.
5. Kollenz G., Heilmayer W. // *Trends in Heterocyclic chemistry*. 1993. V.3. P.379.
6. Коленц Г. // в кн. *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов*, под ред. Ю.С. Андрейчикова. Пермь: Изд-во перм. ун-та. 1994, с. 55.
7. Машевская И.В., Масливец А.Н. // *ХГС*.2006.№1.С.3.
8. Некрасов Д.Д., Обухова А.С. // *ХГС*.2006. №9. С.1283.
9. Zaleska B., Ciez D., Klimek J.// *Tetrahedron Lett.* 1998. V.39.P. 4581.

10. Ott W., Kollenz G., Ziegler E. // Synthesis. 1976. V. 8. P. 546.
11. Ciminale F., Bruno G., Testaferri L., Martelli G. // J. Org. Chem. 1978. V.43. P.4509.
12. El Shanta M.S., Scrowston R.M., Twigg M.V. // J. Chem. Soc. 1967. P.2364.
13. Stolle R. // Ber. 1914. Bd.47. S.1130.
14. Clark P.D., McKinnon D.M. // Can. J. Chem. 1982. V.60. P.243.
15. Papa D., Schwenk E., Ginsberg H.F. // J. Org. Chem. 1949. V.14. P.723.
16. Germ. Pat. 582,614 1931; Chem. Zentralblatt. 1933. 2, 2754.
17. Seidler P., Kollenz G. // Monatsh. Chem. 1982. Bd. 113. S.1037.
18. Krolipfeiffer F., Hartman H., Schmidt F. // Justus Libigs Ann. Chem. 1949. 563. S.15.
19. Germ. Pat. 213,458 1906; Chem. Abstr. 1910, 4, 518.
20. Pummerer R. // Ber. 1910. Bd. 43. S.1370.
21. Germ. Pat. 26,190 1906; Chem. Abstr. 1907,1, 2838.
22. Mayer F., Mombour A., Lassman W., Werner W., Landman P., Schneider E. // Justus Libigs Ann. Chem. 1931. 488. S.259.
23. Peters A.T., Walker D. // J. Chem. Soc. 1956. P.1429.
24. Bezdrick A., Friedlander P., Koeniger P. // Ber. 1908. Bd.41. S.227.
25. Linstead R.P., Noble E.G., Wright J.M. // J. Chem. Soc. 1937. P.911.
26. Russell G.A., Myers C.L., Bruni P., Neugebauer F.A., Blankespoor R. // J. Am. Chem. Soc. 1970. V.92. P.2762.
27. Alberti A., Ciminale F., Pedulli G.F., Testaferri L., Tiecco M. // J. Org. Chem. 1981. V.46. P.751.
28. Rajopadhye M., Popp F.D. // Heterocycles. 1988. V.27. P.1489.
29. Furst K., Polak R. // Ber. 1932. Bd.65B. S.390.
30. Posner T., Wallis E. // Ber. 1924. Bd.57B. S.1673.
31. Чумаков Ю.М., Аккурт М., Енал А., Мазус М.Д., Димогло А.С., Малиновский Т.И. // Кристаллография. 1996. Т.41. №5. С.869.

О.Н. Нечаева, А.В. Соколов, П.П. Пурыгин, И.К. Моисеев

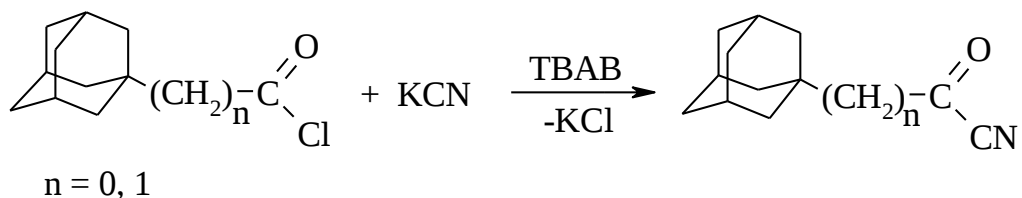
СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ α -КЕТОНИТРИЛОВ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА

В современной химии одной из актуальных проблем является синтез производных адамантана, биологическая активность которого обусловлена особенностями структуры адамантана, его симметрией, большим объемом и значительной липофильностью молекулы. Производные адамантана в дальнейшем могут быть использованы как лекарственные препараты, обладающие антидепрессантной, противоопухолевой, анти-ВИЧ активностью, либо служить промежуточными соединениями для дальнейшего синтеза веществ.

Целью данной работы является синтез α -кетонитрилов, содержащих адамантический фрагмент и изучение их ацилирующей активности.

Наиболее удобным способом синтеза α -кетонитрилов является методика, основанная на взаимодействии хлорангидридов карбоновых кислот с KCN в двухфазной водно-органической системе в присутствии катализаторов межфазного переноса, таких как тетрабутиламмонийбромид (ТВАВ) [1]. Этот метод был применен нами для получения α -кетонитрилов адамантанового ряда.

Реакцию проводили по схеме:



В результате образуются 2-(адамантил-1)-2-оксоэтаннитрил (1) и 3-(адамантил-1)-2-оксопропаннитрил (2).

В ИК спектрах полученных соединений содержатся полосы поглощения, соответствующие С–Н связям адамантильного остатка в области 2935-2855 см⁻¹ и полоса поглощения карбонильной группы С=О в области 1753-1758 см⁻¹ и не содержится полосы поглощения циано-группы.

Однако, этот факт нельзя рассматривать как свидетельство отсутствия циано-группы в соединениях, так как из литературы известно, что в α-кетонитрилах полоса поглощения циано-группы может быть или очень слабой, или не наблюдаться вообще.

В ИК спектрах полученных соединений происходит увеличение частоты колебаний С=О группы по сравнению с исходными карбоновыми кислотами: от 1691 см⁻¹ (AdCOOH) до 1753 см⁻¹ (AdCOCN) и от 1708 см⁻¹ (AdCH₂COOH) до 1760 см⁻¹ (AdCH₂COCN), что свидетельствует о наличии акцепторного заместителя, связанного с карбонильной группой [2].

ПМР спектры полученных соединений, как и следовало ожидать, содержат только сигналы протонов адамантильного остатка и адамантилметильной группы в области от 1,6 м.д до 2,3 м.д. Поэтому окончательный вывод о структуре соединений делали на основании данных элементного анализа (таблица 1).

Таблица 1.

Выходы, температура плавления и данные элементного анализа
2-(адамантил-1)-2-оксоэтаннитрила (1) и 3-(адамантил-1)-2-оксопропаннитрила (2)

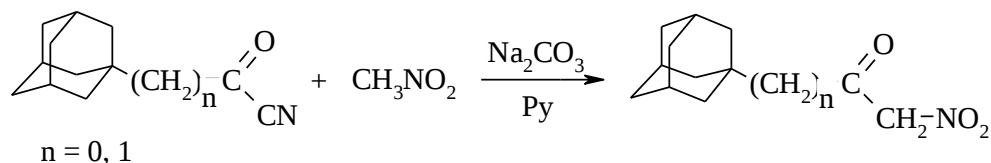
Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Элементный анализ						
			Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
			С	Н	N		С	Н	N
1	71	195-196	75,67	8,13	7,08	C ₁₂ H ₁₅ NO	76,19	7,94	7,41
2	68	143-145	76,87	8,33	6,69	C ₁₃ H ₁₇ NO	76,84	8,37	6,89

Из литературы известно два типа реакций с участием кетонитрилов: реакции замещения циано-группы и реакции конденсации с участием циано-группы, приводящие к образованию гетероциклических соединений. Реакции замещения циано-группы в кетонитрилах используют для ацилирования различных соединений, таких как спирты, амины, гидразины и других нуклеофильных реагентов.

С использованием кетонитрилов можно провести С-ацилирование первичных нитрокетонов. С ацилцианидами реакции С-ацилирования идут медленнее (по сравнению с ацилгалогенидами) и продуктов О-ацилирования не образуется. При С-ацилировании равновесие успевает установиться и решающую роль начинает играть термодинамическая устойчивость конечных продуктов, которая всегда выше у С-ацилпроизводных.

Так как нитрокетоны адамантанового ряда в литературе не упоминаются, то нами была предпринята попытка провести С-ацилирование нитрометана с помощью синтезированных адамантилсодержащих ацилцианидов.

Реакция проходила по схеме:



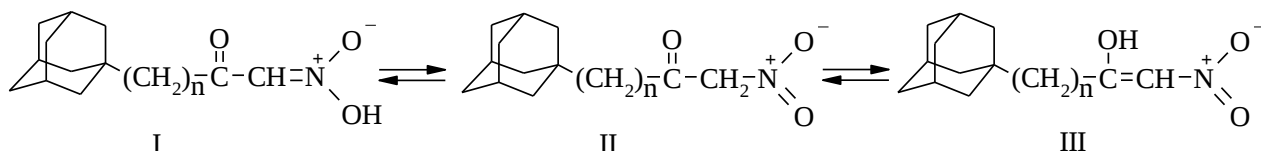
Выходы полученных веществ, Т.пл., данные элементного анализа приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Выходы, температура плавления и данные элементного анализа
2-(адамантил-1)-1-нитроэтанона (3) и 3-(адамантил-1)-1-нитропропанона (4)

Соединение	Выход, %	Т.пл., °C	Элементный анализ						
			Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
			С	Н	Н		С	Н	Н
3	62	325-329	58,29	6,65	6,00	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	58,77	6,53	5,71
4	58	260-263	65,47	7,95	5,64	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$	65,82	8,02	5,91

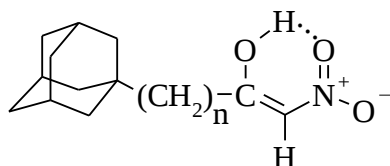
α -Нитрокетоны существуют в трех таутомерных формах: в виде аци- или α -кетонитроновой кислоты (I), кетона (II) и енола (III):



В растворах эти три формы могут образовывать анион $\text{Ad}(\text{CH}_2)\text{COCH}=\text{NO}_2^-$, могут находиться в таутомерном равновесии. Взаимные превращения катализируются основаниями и кислотами.

Образованию кетоформы (α -нитрокетонов, II) благоприятствуют полярные протонные растворители, енольная форма (III) преобладает в апротонных растворителях. По-видимому, енольные производные обладают внутримолекулярной водородной связью.

Структура полученных соединений подтверждается данными элементного анализа, а также ИК и ПМР спектроскопией, на основании которых можно сделать вывод о существовании соединения преимущественно в енольной форме, которая стабилизируется внутримолекулярной водородной связью:



ИК спектры содержат полосы поглощения в области 2900-2850 см^{-1} (соответствующие алкильному остатку) и полосы поглощения при 1612 см^{-1} , соответствующие C=C связи и полосы поглощения в области 1546 см^{-1} , отвечающие нитро-группе, кроме того в спектре присутствует уширенная полоса поглощения в области 3340 см^{-1} , соответствующая OH - группе.

ПМР спектры соединений содержат сигнал протонов алкильного остатка в области 1,6-1,9 м.д., а также сигнал протона при C=C связи в области 6,75 м.д., и сигнал протона OH - группы енола в области 14,5 м.д.

Литература

1. Яновская Л.А., Юфит С.С. Органический синтез в двухфазных системах. М.: Химия, 1982, 134 с.
2. Смит А. Прикладная ИК-спектроскопия. М.: Мир, 1982. 328 с.

Самарский государственный университет, Самара, labazova@mail.ru
Самарский государственный технический университет, Самара

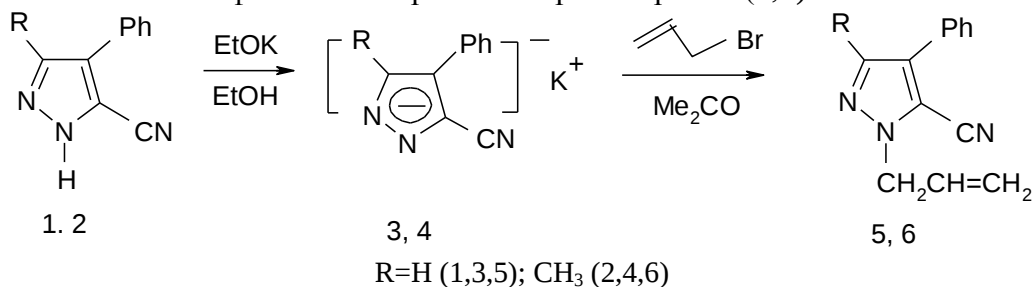
С.Б. Носачев, Е.А. Пичугина, Е.А. Тыркова, А.Г. Тырков

СИНТЕЗ НОВЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ 4-ФЕНИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-5-КАРБОНИТРИЛОВ

Химия пиразолов получила широкое развитие в первую очередь благодаря широкому спектру практически полезных свойств соединений этого класса. Среди их представителей найдены соединения, обладающие противомикробной, кардиоваскулярной, анальгетической активностями.

Ранее нами сообщалось, что реакции 1,1-дициан-2-фенилэтена с диазометаном или диазоэтаном завершаются синтезом 4-фенил-1Н-пиразол-5-карбонитрилов (1,2) [1]. Данные соединения оказались удобными моделями для проведения дальнейшей их функционализации. В настоящей работе нами исследованы реакции получения новых азагетероциклических соединений на основе 1Н-пиразол-5-карбонитрилов (1,2).

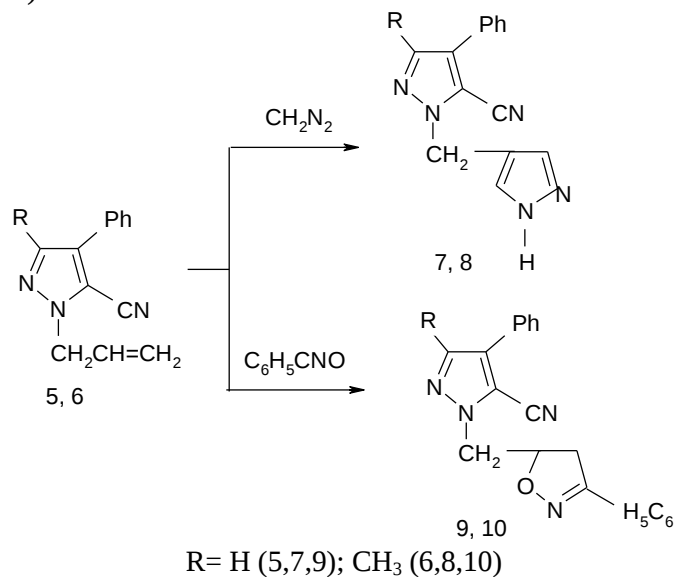
Установлено, что аналогично хлорметилоксирану и бромацетилбензолу К-соли пиразолов (3,4) могут алкилироваться и аллилбромидом, приводя к получению ранее неизвестных 1-аллил-4-фенил-1Н-пиразол-5-карбонитрилов (5,6).



Наличие в пиразолах (5,6) активной диполярнофильной аллильной группы позволило осуществить серию реакций 1,3-дипольного циклоприсоединения различных активных 1,3-диполей к монозамещенным этена. Нами изучено взаимодействие 1-аллил-4-фенил-1Н-пиразол-5-карбонитрилов (5,6) с диазометаном и N-окисью бензонитрила. Процесс 1,3-дипольного циклоприсоединения осуществляли при 20-25 °С в среде диэтилового эфира при избытке диазометана или эквимольном количестве N-окиси бензонитрила, время выдержки исходных компонентов составила 24 часа.

Установлено, что циклоприсоединение диазометана или N-окиси бензонитрила к 1-аллил-4-фенил-1Н-пиразол-5-карбонитрилам (5,6) протекает региоспецифично с

образованием соответственно 4-замещенных 1Н-пиразолов (**7,8**) или 3,5-дизамещенных 2-изоксазолинов (**9,10**).



Структура продуктов (**7-10**) подтверждена с использованием методов ИК, ЯМР¹H, ¹³C спектроскопии. Образование единственных изомеров в изученных нами реакциях подтверждается спектрами ЯМР¹H. Сопоставительный анализ спектров ЯМР¹H, ¹³C продуктов реакций с аналогичными спектрами структурноподобных соединений позволяет сделать вывод о том, что циклоприсоединение диазометана или N-окиси бензонитрила к монозамещенным этанам (**5,6**) протекает регионаправленно с образованием 1Н-пиразолов (**7,8**) или 2-изоксазолинов (**9,10**) соответственно.

Литература

1. Добрянская Т.Р., Носачев С.Б., Тырков А.Г. Материалы 2-й Международной конф. Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии. Астрахань. 2008. С. 272-273.

Астраханский государственный университет, Астрахань, tyrkov@rambler.ru

С.Б. Носачев, Е.А. Тыркова, Н.А. Щурова, А.Г. Тырков

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ЗАМЕЩЕННОГО 6-ФЕНИЛ-1Н-ПИРРОЛИЗИН-7-КАРБОНИТРИЛА

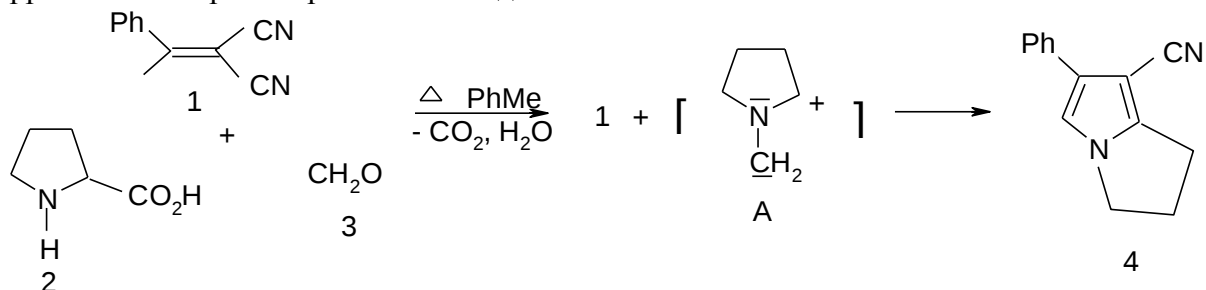
Поиск новых методов получения азагетероциклических соединений является перспективным и интенсивно развивающимся направлением современной органической химии. Это связано с их высокой и специфической реакционной способностью, наличием в молекуле нескольких реакционных центров, что позволяет вовлекать соединения данного класса в многочисленные превращения.

В последние годы заметное место среди этих превращений занимает 1,3-диполярное циклоприсоединение замещенных электроноакцепторными группами фенилэтанов к различным 1,3-диполям и в, частности, к азометинидам, позволяющее получать разнообразные азотистые гетероциклы. Реакции такого типа представляют значительный интерес для методологии направленного органического синтеза, так как в ряде случаев 1,3-диполярное циклоприсоединение является единственной возможностью получения целевых азагетероциклических соединений.

Ранее [1] нами был исследован 1,1-дициан-2-фенилэтен **1** в реакции трехкомпонентной гетероциклизации с N-метилглицином и 3,4-диметоксибензальдегидом и установлено, что

она протекает региоселективно и завершается синтезом замещенных 4-фенил-1Н-пиррол-3-карбонитрила.

В настоящем сообщении нами предпринята попытка введения в реакцию с диполярофилом **1** нового азометинида (**A**), генерированного термолизом *L*-пролина **2** в присутствии параформа **3**. Установлено, что данная реакция трехкомпонентной гетероциклизации завершается синтезом ранее неизвестного 2.3-дигидро-6-фенил-1Н-пирролизин-7-карбонитрила **4** с выходом 57%.



Аналогично поведение в изучаемой реакции 1.1-динитро-2-фенилэтена. В данном случае процесс завершается образованием соответствующего производного 7-нитро пирролизина. Пирролизин **4** оказался удобным исходным соединением для построения на его основе 1,2,4-оксадиазольного кольца.

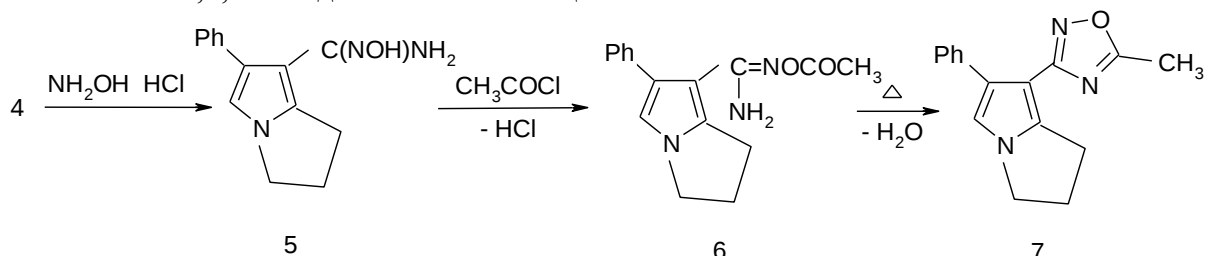


Схема предусматривает стадии получения амидоксима пирролизина **5**, его О-ацилпроизводного **6** и последующую дегидратацию соединения **6** до целевого продукта **7**. Структура пирролизин **4,7** подтверждена данными ИК и ЯМР¹H спектроскопии, а соединений **5,6** данными ИК спектроскопии.

Литература

- Носачев С.Б., Тырков А.Г. Материалы 2-й Международной конференции. Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии. Астрахань. 2008. С. 277.

Астраханский государственный университет, Астрахань, tyrkov@rambler.ru

В.В. Пакальнис, И.В. Зерова, С.И. Якимович

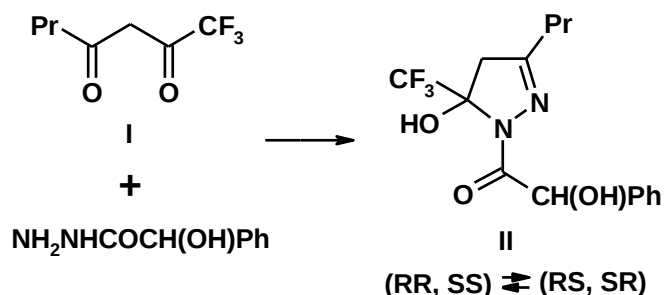
5-ГИДРОКСИ-2-ПИРАЗОЛИНЫ НА ОСНОВЕ ФТОРИРОВАННЫХ 1,3-ДИКЕТОНОВ И АЦИЛГИДРАЗИНОВ: КОНФИГУРАЦИОННЫЕ РАВНОВЕСИЯ

Взаимодействие гидразидов с фторированными 1,3-дикетонами $\text{CF}_3\text{COCH}_2\text{COR}$ может протекать по обеим карбонильным группам [1,2]. Продукты конденсации по трифторацетильной функции в растворах показывают кольчато-цепное равновесие между гидразонной и 5-гидрокси-2-пиразолиновой формами. Региоизомерные производные, возникающие конденсацией по связи $\text{C}=\text{O}$, смежной с заместителем R, демонстрируют в растворах свое кольчато-цепное равновесие, где 5-гидрокси-2-пиразолину противостоит сопряженный энгидразин.

В настоящей работе рассмотрены продукты конденсации фторированных 1,3-дикетонов с ацилгидразами, которые существуют в растворах как равновесные смеси двух 5-гидрокси-2-пиразолинов, отличающихся конфигурацией имеющих центров хиральности или конфигурацией при связи C=C.

В спектре ЯМР ^1H раствора в CDCl_3 продукта конденсации 1,3-дикетона I с гидразидом 2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты, снятом непосредственно после растворения, наблюдается один набор резонансных сигналов. Он соответствует 5-гидрокси-2-пиразолиновой структуре.

Схема 1



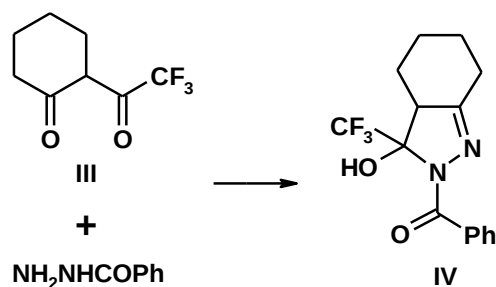
На циклическое строение указывает наличие в спектре двух несимметричных дублетных сигналов интенсивностью в один протон каждый при δ 2.97 и 3.13 м.д. (КССВ 18 Гц). Это означает, что реакция протекает со 100%-ной региоселективностью по одной из связей C=O, продукт взаимодействия выделяется в одной из диастереомерных форм (при 5-гидрокси-2-пиразолиновом построении имеются два центра хиральности – атом углерода в положении 5 гетероцикла и атом углерода в N-ацильной части).

В спектре раствора ЯМР ^{13}C , снятом непосредственно после растворения образца, также наблюдается один набор сигналов, согласующийся с циклическим строением. Сигнал атома углерода в положении 5 цикла при δ 91.83 м.д. имеет квартетный характер (КССВ 32 Гц); это прямое указание, что конденсация осуществляется по связи C=O, соседней с алкильным заместителем.

Вид спектров ЯМР ^1H и ^{13}C соединения II меняется во времени. Так, в спектре ЯМР ^1H удваиваются сигналы метильных и метиленовых протонов, сигналы пропильного заместителя, появляются два новых несимметричных дублетных сигнала в области 2.90-3.35 м.д. (метиленовые протоны в положении 4 цикла). Это означает, что первоначальный диастереомер частично переходит в циклическую же форму с альтернативной конфигурацией центров хиральности. Через семь дней вид спектров перестает меняться, устанавливается кольчато-кольчатое равновесие двух 5-гидрокси-2-пиразолинов с различной конфигурацией центров хиральности (RR, SS) и (RS, SR). Их взаимное превращение может осуществляться только благодаря раскрытию цикла. Открытая форма не фиксируется, ее концентрация, очевидно, менее 1-2%. Участники этого равновесия представлены в соизмеримых количествах.

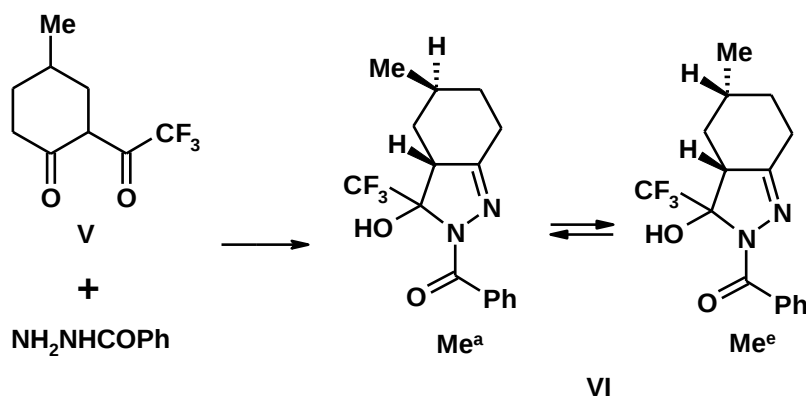
Отметим, что и спектроскопия ЯМР ^{13}C подтверждает установление равновесия. В углеродном спектре ЯМР раствора в CDCl_3 , снятом через несколько дней после приготовления, наблюдается удвоение всех сигналов. Укажем только, что квартетные сигналы атомов углерода в положении 5 стереоизомерных гетероциклов находятся при δ 91.83 (первоначальный диастереомер) и 96.52 м.д. (возникающий диастереомер).

Взаимодействие 2-трифторацетилциклогексанона III с бензоилгидразином протекает по карбонильной функции, включенной в состав карбоцикла; продукт конденсации IV по данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C имеет 5-гидрокси-2-пиразолиновое строение и представлен одной из двух возможных диастереомерных форм (центры хиральности – атомы углерода 4 и 5 гетероцикла).



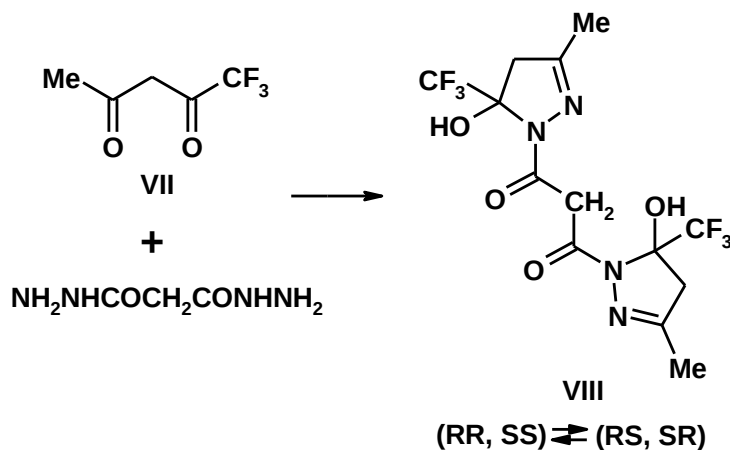
В спектре ЯМР ^1H раствора соединения IV в CDCl_3 сигнал протона в положении 4 цикла – дублет дублетов с КССВ Гц и Гц. Это указывает на аксиальную ориентацию этого протона. Вид спектров (как ЯМР ^1H , так и ЯМР ^{13}C) не меняется во времени, появления второго диастереомера не наблюдается.

Двумя диастереомерами (из возможных четырех) 5-гидрокси-2-пиразолинового строения представлен в растворах продукт конденсации 4-метил-2-трифторацетилциклогексанона V с бензоилгидразином (соед. VI).



В спектре ЯМР ^1H раствора в CDCl_3 наблюдаются по два дублетных сигнала метильной группы и по два дублет дублетных сигнала протона в положении 4 цикла. Существование диастереомеров обязано аксиальной или экваториальной ориентации метильной группы при аксиальном положении указанного выше протона.

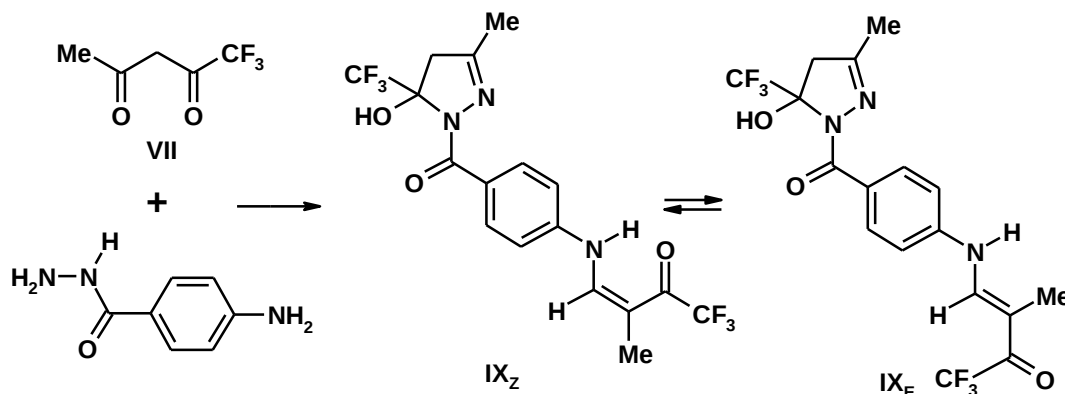
При взаимодействии трифторацетилацетона VII с гидразидом малоновой кислоты возникает продукт конденсации бициклического строения VIII.



В растворе CDCl_3 он представлен сопоставимыми количествами мезо- и рацемической формы (центры хиральности – атомы углерода в положении 5 гетероциклов). Отметим, что в спектре ЯМР ^1H метиленовые протоны гидразидной части мезо-диастереомера представлены двумя несимметричными дублетами (система АВ), а рацемическая форма имеет соответствующий синглетный сигнал.

Реакция трифторацетилаcetона VII с гидразидом 4-аминобензойной кислоты также приводит к продукту бис-конденсации IX.

Схема 5



В спектре ЯМР ^1H раствора соединения IX в CDCl_3 наблюдается только один набор резонансных сигналов, соответствующий Z-конфигурации относительно связи $\text{C}=\text{C}$ (IX_Z). В DMSO-d_6 происходит частичный переход в E-диастереомерную форму (IX_E); устанавливается своеобразное равновесие между двумя 5-гидрокси-2-пиразолинами, отличающимися конфигурацией при кратной связи. В данном случае переход одной 5-гидрокси-2-пиразолиновой формы в другую, естественно, не связан с промежуточным раскрытием гетероцикла, а обеспечивается хорошо известной конфигурационной лабильностью кетоенаминовой части.

Литература

1. Якимович С.И., Зерова И.В., Зеленин К.Н. // ЖОрХ. 1997. Т.33. Вып.3. С.418-423.
2. Пакальнис В.В., Зерова И.В., Якимович С.И. // ЖОХ. 2007. Т.77. Вып.10. С.665-679.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, email: viktoriapakalnis@mail.ru

В.В. Пакальнис, И.В. Зерова, С.И. Якимович, В.В. Алексеев

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТРИФТОРАЦЕТИЛАЦЕТОНА С АЦИЛГИДРАЗИНАМИ

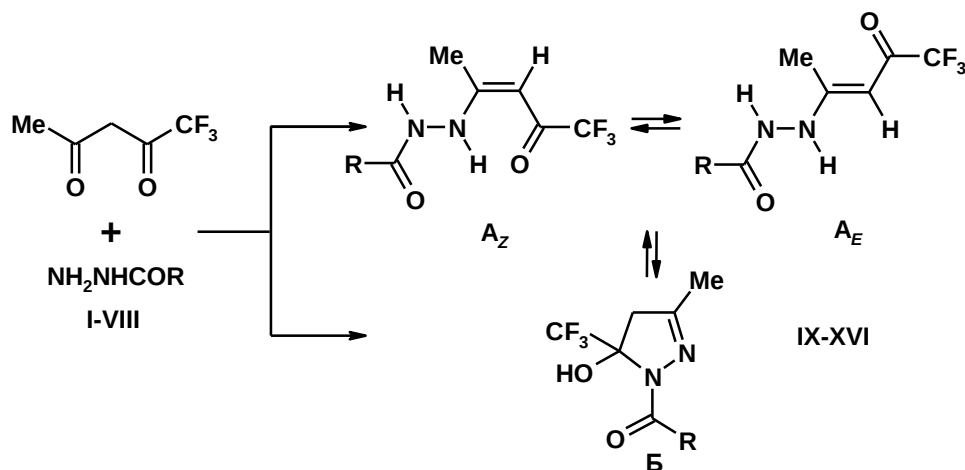
Реакции ацилгидразинов с 1,3-дикетонами, несущими в качестве концевых заместителей алкильные или арильные группы, заканчиваются на стадии, предшествующей образованию 1-ацилпиразолов [1,2]. Продукты конденсации в кристаллическом состоянии представляют собой гидразоны, энгидразины или 5-гидрокси-2-пиразолины; в растворах эти производные 1,3-дикетонов способны показывать кольчато-цепные равновесия, где циклическому таутомеру противостоит одна из открытых форм или их совокупность.

В настоящей работе изучено взаимодействие гидразидов с трифторацетилацетоном и некоторыми другими фторированными алифатическими 1,3-дикетонами. Учитывая

наличие двух различных карбонильных функций, нас интересовала регионаправленность реакции, строение образующихся продуктов конденсации и их способность к таутомерным переходам в растворах.

Взаимодействие трифторацетилацетона с гидразидами ароматических и гетероароматических кислот (I-VIII) проводилось в мягких условиях: эквимольные количества реагентов в абсолютном метаноле выдерживались при комнатной температуре, не применялись какие-либо кислотные катализаторы. По окончании реакции растворитель удалялся, получающаяся кристаллическая масса анализировалась с помощью метода ЯМР.

Схема 1



$R = \text{C}_6\text{H}_4\text{X-4}$, $X = \text{CH}_3\text{O}$ (I, IX), H (II, X), NO_2 (III, XI), 2-фурил (IV, XII), 2-тиенил (V, XIII), 4-пиридил (VI, XIV), 3-пиридил (VII, XV), 2-пиридил (VIII, XVI)

В спектрах ЯМР ^1H растворов в CDCl_3 всех производных трифторацетилацетона наблюдается по одному набору резонансных сигналов, что свидетельствует о 100%-ной региоселективности реакции. Далее, наличие в спектрах продуктов взаимодействия с гидразидами I-VII двух несимметричных дублетных сигналов при δ 3.05-3.10 и 3.25-3.40 м.д. с КССВ 18-19 Гц (типичная система AB) указывает на их 5-гидрокси-2-пиразолиновое строение, где центр хиральности (атом углерода в положении 5 цикла) обуславливает диастереотопность протонов метиленовой группы в положении 4. Протону гидроксильной группы принадлежит сигнал в области 6.70-7.00 м.д. Достаточно низкопольное положение этого сигнала можно рассматривать как косвенное свидетельство того, что мы имеем дело с продуктами конденсации по ацетильной функции, как это указано на схеме 1. Однозначное подтверждение этому дает спектроскопия ЯМР ^{13}C . Вид углеродных спектров прежде всего соответствует 5-гидрокси-2-пиразолиновому строению, сигнал атома углерода в положении 5 гетероцикла имеет вид квартета при δ 93-95 м.д. с КССВ 32-33 Гц. Это возможно только при непосредственном соседстве с трифторметильной группой. Итак, конденсация гидразидов I-VII с трифторацетилацетоном протекает по ацетильной функции, продукты реакции имеют 5-гидрокси-2-пиразолиновое строение Б (соед. IX-XV).

Определенное исключение представляет продукт взаимодействия с гидразидом пиколиновой кислоты VIII. В спектре ЯМР ^1H раствора в CDCl_3 также имеется только один набор резонансных сигналов, но он соответствует сопряженной енгидразинной структуре А. Наблюдающиеся сигналы при δ 5.55, 9.93 и 12.02 м.д. следует отнести протону при связи $\text{C}=\text{C}$, амидной связи NH и связи NH , включенной в образование внутримолекулярной водородной связи (на что указывает низкопольное положение сигнала).

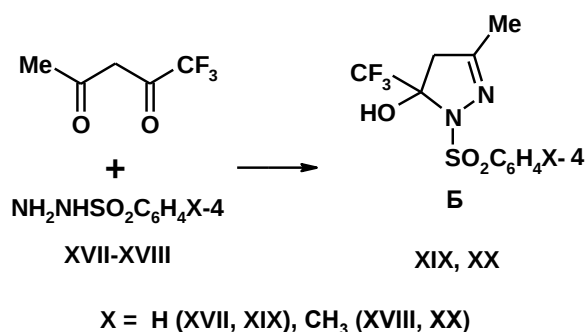
С течением времени вид спектра меняется, возникает новый набор сигналов, соответствующий 5-гидрокси-2-пиразолиновой форме. Через трое суток первоначальный

набор сигналов исчезает, происходит полный переход в 5-гидрокси-2-пиразолин. Спектр ЯМР ^{13}C раствора в CDCl_3 обсуждаемого соединения, снятый после продолжительного выдерживания, подтверждает циклическое строение. Наличие квартетного сигнала при δ 91.70 м.д. с КССВ 32 Гц (C^5) свидетельствует о том, что и в данном случае мы имеем дело с продуктом конденсации по ацетильной функции.

В спектре раствора соед. XVI в DMSO-d_6 , снятом после продолжительного выдерживания, когда вид спектра перестает меняться, наблюдаются три набора резонансных сигналов, соответствующих циклическому таутомеру Б и конфигурационным изомерам энгидразинного таутомера A_Z и A_E . Доминирующей является 5-гидрокси-2-пиразолиновая форма Б (88%), доля Z-енгидразина A_Z – 8%, доля E-енгидразина A_E – 4%. Таким образом, в растворе соединения XVI в DMSO-d_6 реализуется трехкомпонентное кольчато-цепное равновесие.

По ацетильной функции протекает и взаимодействие трифторацетилаcetона с гидразидами арилсульфоновых кислот XVII и XVIII.

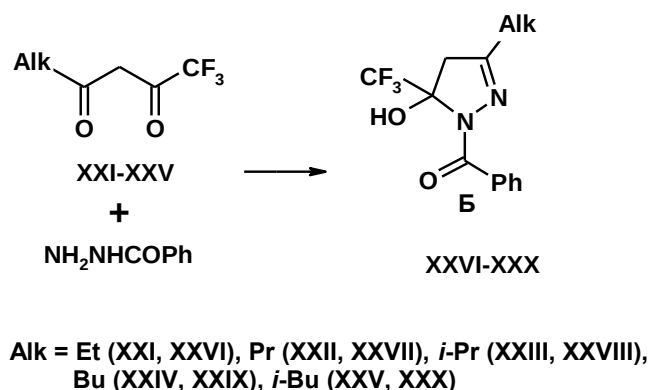
Схема 2



По данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C они имеют 5-гидрокси-2-пиразолиновое строение Б и не проявляют склонности к таутомерным переходам в растворах.

В заключение укажем, что взаимодействие бензоилгидразина с фторированными 1,3-дикетонами, в которых алкильный заместитель имеет нормальное или изо-строение, приводит исключительно к продуктам конденсации по связи C=O , смежной с алкильным радикалом.

Схема 3



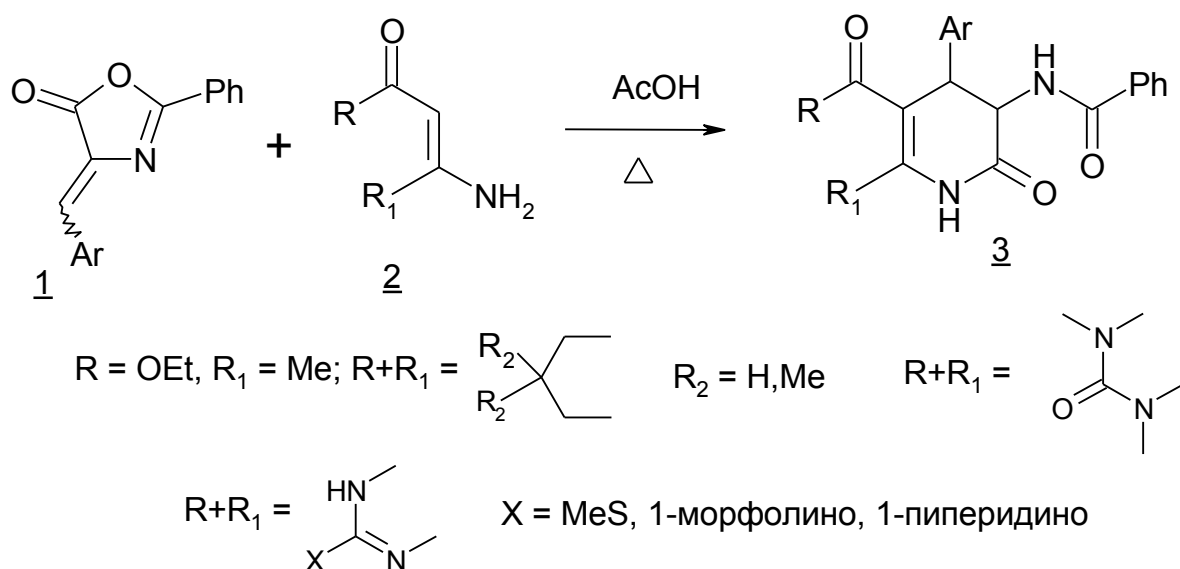
Производные выбранных 1,3-дикетонов (соед. XXVI-XXX) по данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C являются 5-гидрокси-2-пиразолинами в кристаллическом состоянии и в растворах в CDCl_3 и DMSO-d_6 .

Литература

1. Якимович С.И., Зеленин К.Н. // ЖОХ. 1995. Т.65. Вып.5. С.705-727.
2. Якимович С.И., Зеленин К.Н., Зерова И.В. // Рос. хим. ж. 1999. Т.43. Вып.1. С.15-125.

РЕЦИКЛИЗАЦИЯ АРИЛМЕТИЛЕНОКСАЗОЛОНОВ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С ЕНАМИНОКАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Арилметилен-5(4*H*)оксазолон («азлактоны») **1** находят широкое применение в органическом синтезе. Основным направлением их практического использования является получение «необычных» α -аминокислот [1-3]. В значительно меньшей степени исследованы реакции соединений **1** с динуклеофилами [4-5]. С целью синтеза новых биологически важных гидрированных производных 2-оксопиридинов изучено взаимодействие экзоциклических α,β -непредельных оксазолонов **1** с C,N-динуклеофильными реагентами **2**, содержащими енаминокарбонильный фрагмент (этиловым эфиром β -аминокротоновой кислоты, 1-аминоциклогексен-3-онами и 6-амино-4-оксопиримидинами).



Предполагаемая схема образования соединений **3** может рассматриваться как домино-процесс, включающий последовательность реакций присоединения по Михаэлю к экзоциклической связи C=C оксазолона **1**, циклизации с участием аминогруппы динуклеофила и последующего раскрытия оксазольного цикла.

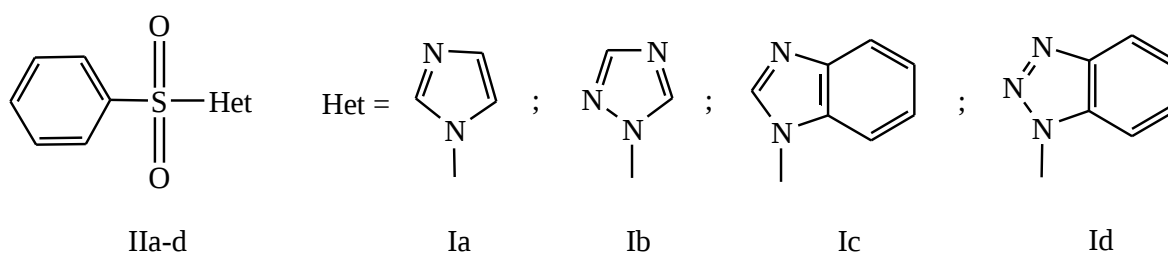
Литература

1. Mukerjee A.K. // Heterocycles. 1987. V.35. N.4. P.1077-1097.
2. Cativiela C., Mayoral J.A., Avenoza A., Gonzales M., Roy M.A. // Synthesis. 1990. N.12. P.1114-1116.
3. Suzuki M., Kumar S.D., Stammer C.H. // J. Org. Chem. 1983. V.48. N.24. P.4769-4771.
4. Maekawa K., Kanno Y., Kubo K., Igarashi T., Sakurai T. // Heterocycles. 2004. V.63. N.6. P.1273-1279.
5. Su T., Zhang J., Jiang B., Zhang Y., Jiang H. // Org. Biomol. Chem. 2007. N.5. P.1450-1453.

ИЗУЧЕНИЕ ГИДРОЛИТИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ N-АЗОЛИДОВ БЕНЗОЛСУЛЬФОКИСЛОТЫ

В последние годы азолиды ароматических сульфокислот нашли применение не только в органической химии, но и как объекты при изучении закономерностей изменения биологической активности от структуры. При проведении биологического эксперимента может измениться рН. Это может разрушить исходные соединения и затруднит выяснение механизма их биологического действия.

Целью данного исследования является изучение устойчивости азолидов ароматических сульфокислот на примере имидазолида (IIa), триазолида (IIb), бензимидазолида (IIc) и бензотриазолида (IId) бензолсульфокислоты в условиях кислой и щелочной среды.



Кинетические исследования проводили спектрофотометрическим методом. Сравнивая УФ спектры натриевой соли бензолсульфокислоты, азолов (Ia–d) и азолидов бензолсульфокислоты (IIa–d), выбрали длину волны, соответствующую поглощению только азолидов.

Для сравнения устойчивости выбранных соединений в кислой и щелочной среде в их растворы добавляли большой (не менее 1000-кратного) избыток кислоты и щелочи. Наблюдаемые кинетические кривые хорошо описывались уравнением псевдопервого порядка. По графикам изменения оптической плотности растворов азолидов бензолсульфокислоты (IIa–d) от времени определили константы скорости реакций. Результаты воспроизводились с точностью около 5%. В таблицах представлены значения периодов полураспада соединений (IIa–d), эффективных констант кислотного и щелочного гидролиза, полученных экспериментально, а также рассчитанных методом наименьших квадратов.

Таблица 1

Константы скорости и периоды полураспада кислотного гидролиза
N-азолидов бензолсульфокислоты (IIa–d)

Соединение	λ , нм	Конц. кислоты, моль/л	Константы скорости		Период полураспада, мин
			эксперим. $k \cdot 10^4$, л/(моль · с)	расчетн. $k \cdot 10^4$, л/(моль · с)	
IIa	230	$2 \cdot 10^{-2}$	8,81	$8,60 \pm 0,14$	$22,3 \pm 0,01$
IIb	230	$2 \cdot 10^{-2}$	19,7	$19,90 \pm 0,08$	$9,62 \pm 0,80$
IIc	278	$2 \cdot 10^{-2}$	6,41	$5,00 \pm 0,14$	$46,10 \pm 0,23$
IId	305	$2 \cdot 10^{-2}$	2,59	$2,55 \pm 0,04$	$73,10 \pm 0,26$

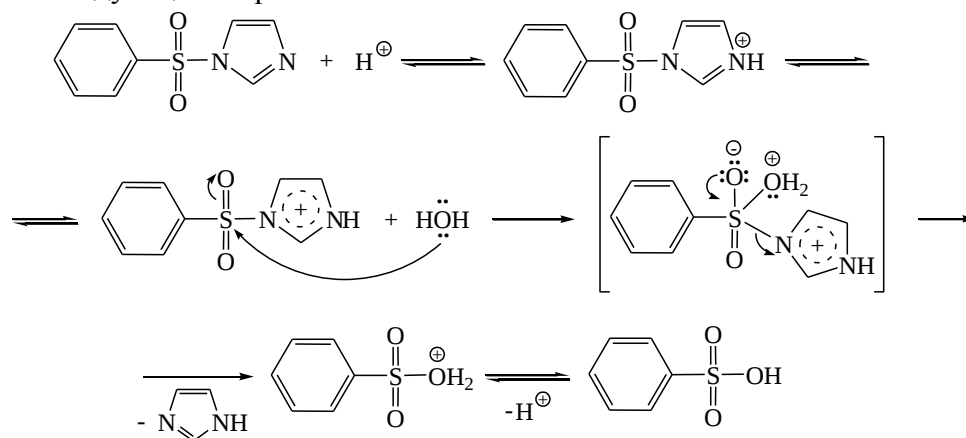
Таблица 2.

Константы скорости и периоды полураспада щелочного гидролиза
N-азолидов бензолсульфокислоты (IIa–d)

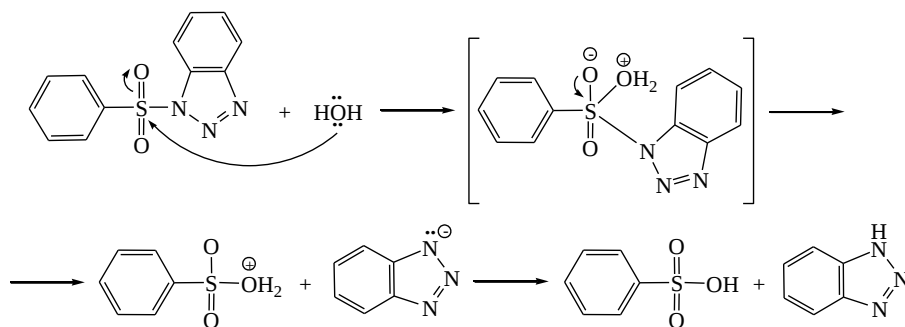
Соединение	$\lambda, (\text{нм})$	Конц. щелочи, моль/л	Константы скорости		Период полураспада, (мин)
			эксперим. $k \cdot 10^4$, л/(моль · с)	расчетн. $k \cdot 10^4$, л/(моль · с)	
IIa	230	$1 \cdot 10^{-2}$	10,8	$10,11 \pm 0,04$	$17,33 \pm 0,05$
IIb	230	$1 \cdot 10^{-2}$	18,0	$18,31 \pm 0,02$	$6,92 \pm 0,64$
IIc	278	$1 \cdot 10^{-2}$	2,61	$2,65 \pm 0,04$	$52,20 \pm 0,36$
IId	305	$1 \cdot 10^{-2}$	3,10	$3,55 \pm 0,04$	$37,63 \pm 0,21$

Таким образом, реакционная способность IIa–d в условиях щелочного гидролиза убывает в ряду IIb > IIa > IId > IIc, а в условиях кислотного гидролиза — IIb > IIa > IIc > IId. Это можно объяснить различием механизмов кислотного и щелочного гидролиза этих соединений.

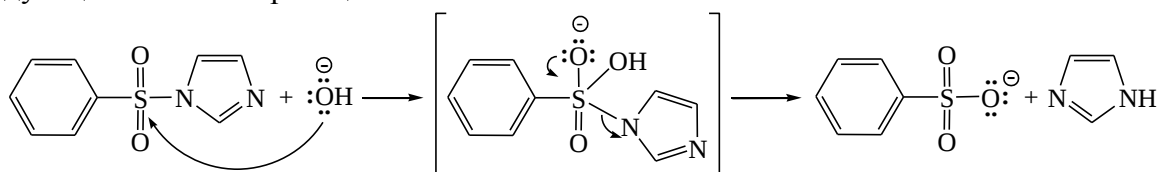
На примере имидазолида (IIa) механизм кислотного гидролиза IIa–d можно представить следующим образом:



Скорость данной реакции определяет концентрация протонированной формы IIa. Механизм кислотного гидролиза триазолида (IIb) и бензимидазолида (IIc) аналогичен. Однако при кислотном гидролизе бензотриазолида (IId) с увеличением концентрации протонов H^+ скорость гидролиза уменьшается. Можно предположить, что при увеличении концентрации H^+ легче происходит протонирование молекул воды, чем молекул IId, что связано с различной гидратацией гетероциклов. Протонированная молекула воды является очень слабым нуклеофилом, поэтому с увеличением концентрации протонов скорость гидролиза IId уменьшается. На первой стадии молекула IId подвергается нуклеофильной атаке молекулой воды, в результате чего образуется протонированная молекула бензолсульфокислоты и анион бензотриазола. Анион взаимодействует с протоном с образованием молекулы бензотриазола. Исходя из этого, механизм кислотного гидролиза IId можно представить, следующим образом:



В случае щелочного гидролиза азолидов лимитирующей стадией является атака гидроксид-ионом молекулы субстрата. Поэтому для имидазолида (IIa) возможен следующий механизм реакции:



Полученные результаты можно объяснить большей нуклеофильностью гидроксид-ионов, чем молекул воды. Скорость щелочного гидролиза бензотриазолида (IId) увеличивается пропорционально концентрации гидроксид-ионов, как и для других азолидов.

О важной роли протонирования атома азота азолидов в условиях кислотного гидролиза ранее сообщалось при изучении реакционной способности бензилазолов [5]. Реакционная способность *N*-цианазолов, производных имидазолида, 1,2,4-триазолида, бензимидазолида и бензотриазолида в условиях щелочного гидролиза убывает в последовательности, описанной в [6].

Литература

1. Staab H.A. // *Angew. Chem.* 1962. Bd.74. S.407–423.
2. Staab H.A. Malec G. // *Chem. Ber.* 1966. Bd.99. S.2955–2961.
3. Белоусова З.П., Селезнева Е.С. // *Вестник СамГУ. Естественнонаучная серия.* 2006, Т.47. №7. С.6–11.
4. Потапова И.А., Пурыгин П.П., Липатов И.С., Белоусова З.П., Якимова Н.А., Тезиков Ю.В., Селезнева Е.С. // *Хим.-фарм. журнал.* 2001. №11. С.5–7.
5. Jencks W.P., Carriuolo J. // *J. Biol. Chem.* 1959. V.234. P.1272–1276.
6. Паньков С.В., Беякова Н.А., Вишняков В.В., Пурыгин П.П. // *Журн. общ. химии.* 2001. Т.71. Вып. 5. С.814–817.

Самарский государственный университет, Самара, potap.59@mail.ru

А.А. Петров, А.Н. Касаточкин, Е.Е. Емелина

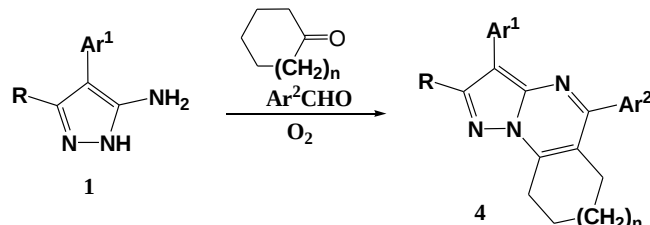
ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ 5(3)-АМИНОПИРАЗОЛОВ, АЛЬДЕГИДОВ И ЦИКЛОАЛКАНОНОВ

Пиразоло[1,5-а]пиримидины являются важным классом азотсодержащих гетероциклических соединений, обладающих высокой и разнообразной биологической активностью, что обуславливает перспективность поиска и развития эффективных методов синтеза соединений этого ряда.

Продолжая изучение 5(3)-аминопиразолов как синтонов в синтезе азотистых гетероциклов, исследована трехкомпонентная реакция 5(3)-аминопиразолов, альдегидов и циклоалканонов, обеспечившая быстрый и удобный путь синтеза обширной группы трициклических соединений, содержащих пиразоло[1,5-а]пиримидиновый кор.

При взаимодействии 5(3)-амино-4-арилпиразолов **1** с циклоалканонами **2** и альдегидами **3** образуются 3,5-диарилпиразоло[1,5-а]пиримидины, аннелированные циклоалканами **4** (схема 1), с хорошими выходами.

Схема 1

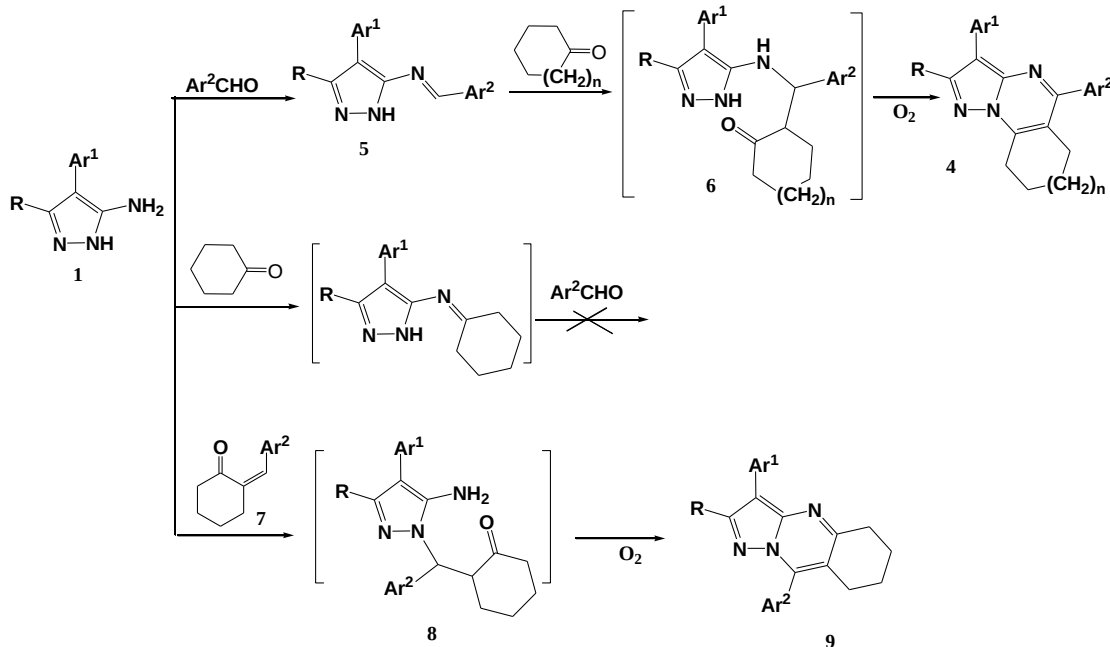


Можно предположить наиболее вероятную последовательность взаимодействия реагентов в трехкомпонентной реакции: на первой стадии аминопиразол **1** реагирует с бензальдегидом **3** с образованием основания Шиффа **5**, которое далее взаимодействует с циклоалканоном с образованием линейного интермедиата **6** с последующей циклизацией и дегидрированием.

Предварительно синтезированное основание Шиффа **5** при взаимодействии с циклоалканоном действительно образует продукт **4**, в то время как последовательное взаимодействие аминопиразола с циклогексаноном, а затем с альдегидом не привело к искомому продукту. Третий возможный интермедиат реакции - арилиденциклогексанон **7** – взаимодействует с аминопиразолом **1** с образованием изомерного продукта **9**.

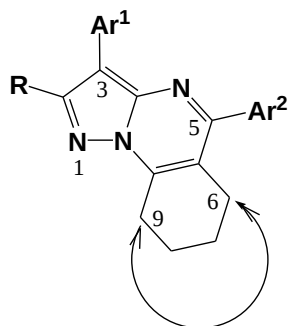
Трехкомпонентная реакция эффективно промотируется MW-облучением, осуществляется региоселективно с образованием изомера **4** с существенным ускорением ($\sim$ в 20 раз). Исследования проводились с использованием специального химического микроволнового реактора Минотавр-2 фирмы Люмекс мощностью 200 Вт.

Схема 2

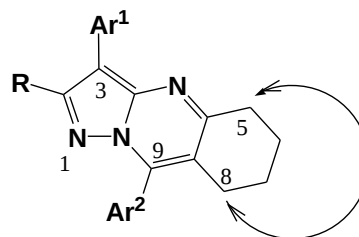


Структура всех синтезированных соединений установлена на основании данных спектроскопии ЯМР 1H , ^{13}C . Сравнение величин химических сдвигов атомов углерода $C_{ипсо}$ в фенильных группах пиримидинового кольца соединений **4** и **9** в спектрах ЯМР ^{13}C с полученными ранее характеристическими химическими сдвигами атомов углерода $C^5-C_{ипсо}$ и $C^7-C_{ипсо}$ в пиразоло[1,5-а]пиримидинах [1] позволило однозначно установить региостроение соединений. Другим критерием отнесения региоизомеров **4** и **9** явилось различие в величинах $^5J_{HH}$ между метиленовыми протонами аннелированных циклогексанов. Гомоаллильная константа $^5J_{HH}$ фрагмента $C^6H_2-C=C-C^9H_2$ в соединениях

4 составила величину ~ 1.5 Гц, в то время как в региоизомерных соединениях **9** константа $^5J_{\text{HH}}$ фрагмента $\text{C}^5\text{H}_2\text{-C-C-C}^8\text{H}_2$ нами не наблюдалась.



$^5J_{\text{HH}} 1.5$ Гц



$^5J_{\text{HH}} < 0.1$ Гц

Литература

1. Петров А. А., Емелина Е. Е., Фирсов А. В.// ЖОрХ. 2000. Т. 36. Вып. 7. С. 1058-1063.

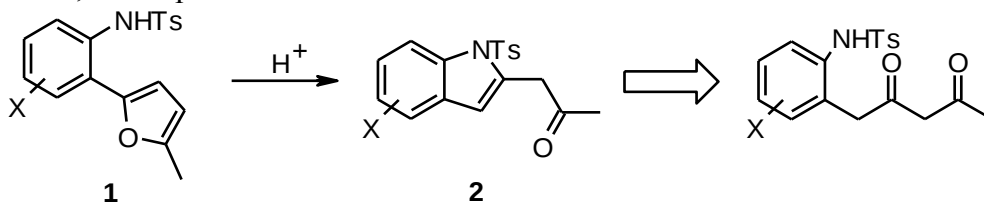
Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, aap47@hotmail.ru

А.С. Пилипенко, А.В. Финько, А.А. Милич, А.В. Бутин

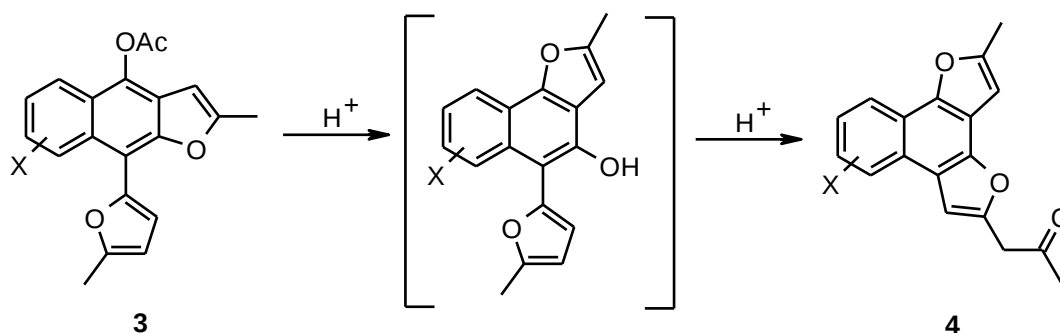
ФУРАН КАК ФОРМАЛЬНЫЙ ЭКВИВАЛЕНТ 1,3-ДИКЕТОНА В СИНТЕЗЕ БЕНЗАННЕЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Хорошо известно, что алкилфураны в кислых условиях легко подвергаются реакции раскрытия, давая 1,4-дикарбонильные соединения. Иногда 1,4-дикетоны вступают в дальнейшие превращения и не могут быть выделены из реакционной смеси, в этом случае фураны можно рассматривать в качестве синтонов 1,4-дикарбонильных соединений. Это свойство фуранов уже на протяжении нескольких лет мы используем в синтезе бензаннелированных гетероциклов через рециклизацию *орто*-замещенных бензилфуранов.

Недавно мы обнаружили, что 2-алкил-5-(2-тозиламиноарил)фураны **1** так же превращаются в производные индола **2** [1]. Однако в этом превращении, в отличие от 2-алкил-5-(2-тозиламинобензил)фуранов, фуран выступает в роли формального эквивалента 1,3-дикарбонильного соединения.



В рециклизации нафтофуранов **3** в нафтодифураны **4** [2], один из фурановых циклов, участвующих в рециклизации, так же можно рассматривать в качестве эквивалента 1,3-дикетона.



Литература

1. Butin A. V. // *Tetrahedron Lett.* 2006. Vol. 47. P. 4113-4116.
2. Mel'chin V. V., Butin A. V. // *Tetrahedron Lett.* 2006. Vol. 47. P. 4117-4120.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №07-03-00352) и фирмы Bayer HealthCare AG (Germany).

НИИ химии гетероциклических соединений Кубанского государственного технологического университета, Краснодар, alexander_butin@mail.ru

Е.В. Пименова

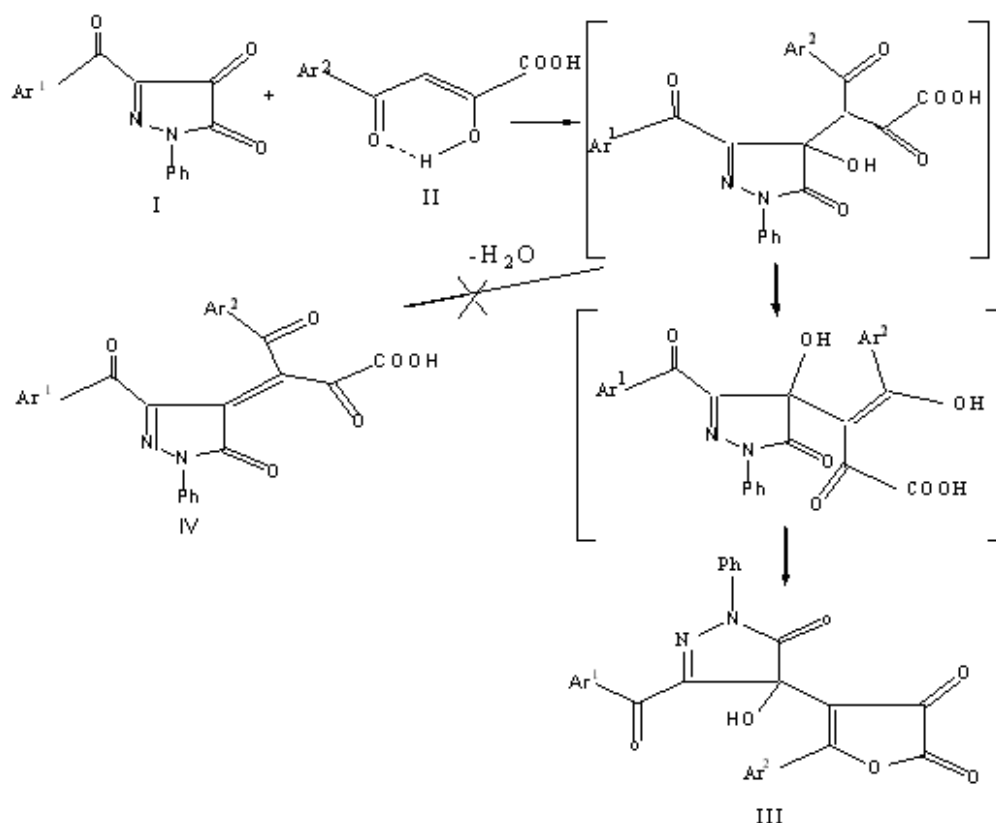
АРОИЛПИРОВИНОГРАДНЫЕ КИСЛОТЫ КАК СН-НУКЛЕОФИЛЫ В РЕАКЦИИ С 1-АРИЛ-3-ФЕНИЛ-4,5-ДИГИДРО-4,5- ПИРАЗОЛДИОНАМИ

Ароилпировиноградные (4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновые) кислоты (АПК) и их производные являются интересными и широко используемыми синтонами для получения разнообразных ациклических и гетероциклических продуктов, многие из которых обладают биологической активностью. Наиболее изучены реакции АПК с моно- и бинуклеофильными реагентами [1]. Однако атом углерода C³ данных соединений сам является нуклеофильным центром, поэтому АПК могут быть использованы в качестве метиленовой компоненты в реакциях конденсации с карбонильными соединениями.

Для 3-метил-, 1-арил-3-метил-, 1,3-диарил-4,5-дигидро-4,5-пиразолдионов в литературе описана конденсация с соединениями, содержащими активную метиленовую группу - ацетоуксусным эфиром и малононитрилом [2], а также этилиодидами 2-метилпиридина, 2-метилхинолина, 2-метилбензоксазола [3], при этом образуются 4-метиленовые производные.

1-Арил-3-ароил -4,5-дигидро-4,5-пиразолдионы благодаря введению в положение 3 гетероцикла электроноакцепторного ароильного фрагмента обладают большей реакционной способностью в реакциях с нуклеофильными реагентами [4].

Нами показано, что при взаимодействии 3-ароил-1-фенил-4,5-дигидро-4,5-пиразолдионов (I а-в) с АПК (IIа,б) при комнатной температуре в абсолютном диоксане с выходом 60-71% образуются 5-арил-4-(1-фенил-3-ароил-4-гидрокси-5-оксо-4-пиразолинил)-2,3-дигидро-2,3-фурандионы (IIIа-в).



I: Ar¹=Ph (a), C₆H₄OMe-4 (б), C₆H₄Me-4 (в); II: Ar²= C₆H₄Cl-4 (a), C₆H₄Me-4 (б);

III: Ar¹=Ph, Ar²=C₆H₄Cl-4 (a); Ar¹=Ar²=C₆H₄Me-4 (б); Ar¹=C₆H₄OMe-4, Ar²=C₆H₄Me-4 (в).

Фурандионы (III) представляют собой кристаллические вещества желтого цвета, растворимые в бензоле, ацетоне, диоксане, плавящиеся с разложением, при этом образуется расплав черного цвета.

В ИК спектрах соединений (IIIa-в), снятых в вазелиновом масле, присутствуют высокочастотные полосы валентных колебаний лактонной карбонильной группы в области 1794-1741 см⁻¹, характерные для фурандионов[5], кетонной карбонильной группы фурандионного цикла в области 1712-1645 см⁻¹, лактамной карбонильной группы пиразолонового цикла в области 1650-1680 см⁻¹, ароильной карбонильной группы в области 1620-1639 см⁻¹, а также уширенная полоса валентных колебаний OH-группы, участвующей в образовании межмолекулярных водородных связей в области 3150-3200 см⁻¹, что хорошо согласуется со структурой соединений (IIIa-в).

В спектрах ПМР соединений (IIIa,б), снятых в растворе в ДМСО-d₆, кроме сигналов протонов ароматических заместителей, наблюдается уширенный синглет протона гидроксильной группы при 5,5-5,95 м.д.

По-видимому, первоначально атом углерода C³ АПК атакует атом углерода кетонной карбонильной группы пиразолдионного цикла. Однако стабилизация промежуточно образующихся 4-гидроксипроизводных путем дегидратации с образованием 4-метиленовых производных пиразолдиона (IV) не происходит. Более выгодной оказывается их изомеризация с образованием 3-замещенных 4-гидрокси-2-оксо-3-бутеновых кислот, которые самопроизвольно циклизируются с образованием фурандионов (III).

Склонность эфиров и амидов АПК, содержащих алкильные заместители у атома углерода C³, к самопроизвольной циклизации с образованием, соответственно, фурандионного или пирролдионного циклов была отмечена ранее [6,7].

1. Перевалов С.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. // Успехи химии. 2001. Т. 70. №11. С.1039-1058.
2. El-Zohry M; Yones M. I., Metwally S.A. // Synthesis. 1984. №11. S. 972-974.
3. Koraim A.J.M. // J. pr. Chem. 1984. Bd.326. №4. S. 695-702.
4. Пименова Е.В., Андрейчиков Ю.С. // ЖОрХ. 1992. Т.29. Вып.2. С.376-389.
5. Шуров С.Н., Андрейчиков Ю.С. // Химия пятичленных 2,3- диоксогетероциклов. Пермь: Изд-во Пермск. ун-та, 1994. С.10-12.
6. Андрейчиков Ю.С., Козлов А.П. А.с. 777030 СССР // Бюл. изобрет. 1980. №41.
7. Бригаднова Е.В., Масливец А.Н., Андрейчиков Ю.С. // ЖОрХ. 1990. Т.26. Вып.2. С.327-330.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №07-03-96036).

Пермская государственная сельскохозяйственная академия имени академика Д.Н. Прянишникова, Пермь, psaa.agrohim@perm-edu.ru

С.В. Плотников, Б.И. Древко, В.Г. Мандыч, М.Л. Никурашина

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИЙ 1,5-ДИФЕНИЛ-3-СЕЛЕНАПЕНТАНДИОНА-1,5 В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ ГАЛОГЕНОВОДОРОДОВ

Известно, что применение препарата ДАФС-25 (1,5-дифенил-3-селенапентандиона-1,5) снижает токсическое действие ряда природных токсинов и тяжелых металлов [1-3]. Кроме того, данный препарат применим для восполнения дефицита селена в организме животных и человека и применяется в основном перорально [4].

При попадании в организм человека препарат подвергается воздействию кислот, однако исследования его поведения в данных условиях проводились только в безводных средах. Основными продуктами реакции в данном случае были различные производные ацетофенона [5-7].

Цель настоящего исследования – изучение поведения препарата ДАФС-25 (соединения I; 1,5-дифенил-3-селенапентандиона-1,5) в присутствии кислот.

Для интерпретации полученных результатов проводился анализ растворов стандартных образцов хромато-масс-спектрометрическим методом.

При анализе стандартных образцов методом ГЖХ/МС было обнаружено, что соединение I претерпевает частичное превращение на инжекторе и колонке хроматографа с образованием соответствующего 1,4-дикетона и ацетофенона. Полученные результаты представлены в таблице 1. На основе хроматограмм стандартных образцов можно сделать вывод о том, что процесс термического разложения протекает с образованием ряда побочных, не идентифицированных продуктов реакции.

Таблица 1.

Результаты анализа стандартных образцов.

№ эксперимента	ДАФС-25 на 1 мл бензола	Наличие ДМСО	ДАФС-25, %	Дикетон %	Ацетофенон, %
1	2 мг	0,2 мл	8	7	62
2	30 мг	0,2 мл	14	50	36
3	30 мг	0,05 мл	6	27	67

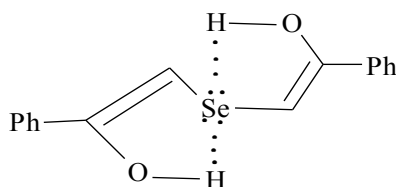
В масс-спектре соединения **I** присутствовал слабый сигнал молекулярного иона, который подвергался фрагментации с потерей атомов селена и водорода. Наиболее интенсивными были сигналы ионов, соответствующие бензоильным и фенильным фрагментам.

Установлено, что при обработке соединения **I** разбавленными растворами кислот оно труднее подвергается деструкции при анализе. Полученные результаты представлены в таблице 2.

При обработке соединения **I** концентрированными растворами кислот оно полностью разлагается на ацетофенон и его галогенпроизводное.

Как видно из таблиц 1,2 термоллиз исходного соединения происходит в меньшей степени с препаратом (по сравнению с эталонным образцом), обработанным соляной кислотой с концентрацией 0,003–1,0 моль/л.

Это можно объяснить большей стабильностью енольной формы соединения **I** по сравнению с кетоформой и относительно высокими энергетическими барьерами, которые существуют между карбонильной и енольной формами препарата. Это позволяет енольной форме сохраняться в бензольном растворе в течение определенного промежутка времени.



Стабильность енольной формы селенсодержащего дикетона можно объяснить высокой нуклеофильностью атома селена, за счет которого могут образовываться водородные связи с образованием соответствующих химических структур.

Таблица 2.

Результаты анализа экспериментальных образцов.

№ эксперимента	Реакционная среда	мг ДАФС-25 на 1 мл бензола	Количество ДМСО, мл	ДАФС-25, %	Дикетон %	Ацетофенон, %	Галогенацетофенон, %
4	0,003N HCl	2	0,05	59	16	25	0
5	0,01 N HCl	2	0,05	59	17	24	0
6	0,03 N HCl	2	0,05	56	17	27	0
7	0,1 N HCl	2	0,05	43	26	31	0
8	1 N HCl	2	0,05	50	20	30	0
9	11 N HCl	2	0	1	11	43	45
10	8,5 N HBr	2	0	0	0,2	46	54
11	11 N HCl	5	0	1	14	73	12
12	8,5 N HBr	5	0	0	0,03	57	43

При высоких концентрациях кислот происходит полная деструкция селенсодержащих 1,5-дикетонов вследствие разложения селенониевых соединений, которые в данном случае находятся в равновесии с исходной структурой.

Литература

1. Пат. № 2171110 РФ. / Древко Б.И., Древко Р.И., Антипов В.А., Чернуха Б.А., Яковлев А.Н. / Опублик. в Бюл. № 21 за 2001.

2. Бородулин В.Б., Кирова Ю.И., Древко Б.И., Конешова Е.Ю. // Сборник научных трудов СВирХБЗ. Саратов-2003. Вып.3. Ч.2. С.184-188.
3. Древко Б.И., Бородулин В.Б., Кирова Ю.И., Скоблилов В.А., Волкова Н.А. // Сборник научных трудов СВирХБЗ, Саратов-2005. Вып.5. С. 199-205.
4. Патент 2051681 РФ / Древко Б.И., Антипов В.А., Жуков О.И. и др./ Опублик. в Бюлл. №1 за 1996 г.
5. Древко Б.И., Кроневальд Н.А., Харченко В.Г.// Сборник научных трудов СВирХБЗ. Саратов-2003. Вып.3. С. Ч. I. С.23-26.
6. Кроневальд Н.А., Древко Б.И., Никурашина М.Л.// Сборник научных трудов «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов». Саратов: Научная книга, 2004. С. 161-162.
7. Древко Б.И., Кроневальд Н.А., Жилин А.Е.// Сборник научных трудов СВирХБЗ. Саратов-2004. Вып.4. С. С.12-13.

Саратовский военный институт биологической и химической безопасности, Саратов, svirhbz@overta.ru

Н.В. Поплевина, В.С. Косякин, Э.А. Григорьева, А.П. Кривенько

РЕАКЦИИ ОКСОЦИКЛОГЕКСАНДИКАРБОКСИЛАТОВ И ДИАЦЕТИЛЦИКЛОГЕКСАНОНОВ С 3-АМИНО-1,2,4-1Н- ТРИАЗОЛОМ

Реакции 1,3-дикарбонильных соединений с бинуклеофильными реагентами широко используются для построения гетероциклических соединений, в том числе и практически полезных.

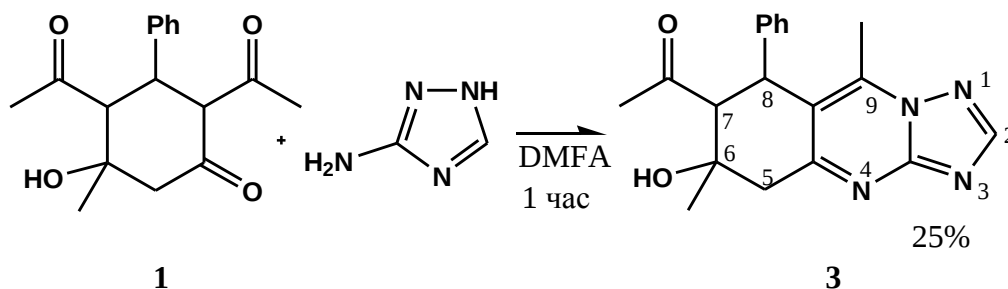
Ранее нами было показано [1], что при взаимодействии с гидразинами и гидросиламином замещенных циклогексанов: диацетилциклогексанонов **1** и оксоциклогександикарбоксилатов **2**, содержащих в своем составе алифатикоалициклический 1,3-диоксофрагмент, образуются в зависимости от природы заместителя пятичленные гетероциклы – продукты N,N- и N,O- гетероциклизации (конденсированные пиразолы, изоксазолы), либо продукты нуклеофильного замещения карбонильной группы алицикла (оксимы). Среди полученных веществ выделены соединения, обладающие антифаговым, антиоксидантными свойствами [2].

Относительно возможности построения на основе соединений указанного типа (**1,2**) шестичленных гетероциклов в литературе имеются единичные публикации, касающиеся синтеза кислородсодержащих систем [3].

С целью перехода к шестичленным азотсодержащим гетероциклам нами впервые изучена реакция соединений **1, 2** с 3-амино-1,2,3-1Н-триазолом, содержащим нуклеофильные центры в положениях 1,3.

Реакция 2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метил-3-фенилциклогексанона **1** с аминотриазолом осуществлялась при кипячении в растворе DMFA при эквимольных соотношениях реагентов и привела к образованию ожидаемого 7-ацетил-6-гидрокси-6,9-диметил-8-фенил-1,2,4-триазоло[2,3,b]хиназолина **3** – как результат азаикликации с участием 1,3-диоксофрагмента субстрата, первичной аминогруппы и атома азота пиридинового типа реагента.

В ИК спектре последнего присутствуют полосы поглощения гидроксильной (3295 см^{-1}), несопряженной карбонильной группы (1703 см^{-1}), C=N связей ($1514, 1523\text{ см}^{-1}$). Спектр ЯМР ^1H содержит дублеты протонов H^7 (3.08 м.д.) и H^8 (4.75 м.д.) с КССВ 11 Гц, геминальных протонов $\text{H}^{5a,e}$ (2.97, 3.38 м.д.) с КССВ 17 Гц, синглет протона H^2 (8.41 м.д.) и сигнал протона гидроксильной группы (4.81 м.д.).

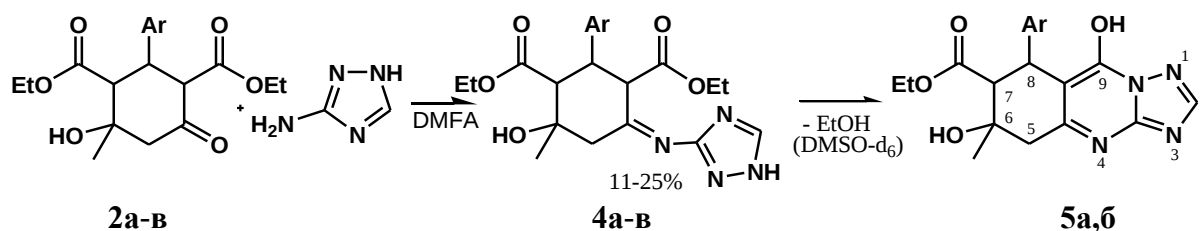


Реакция с триазолом карбоксилатов **2а-в**, содержащих 1,3-кетозэфирный фрагмент, протекала в тех же условиях в ином направлении, как нуклеофильное замещение алициклической карбонильной группы с образованием триазилиминоциклогексанкарбоксилатов **4а-в** с выходом 11-25% (данные элементного анализа и ИК-спектроскопии).

ИК спектры иминов **4** содержат полосы валентных колебаний гидроксильной группы ($3405-3476\text{ см}^{-1}$), аминогруппы ($3216-3232\text{ см}^{-1}$), карбонильных групп ($1713-1732\text{ см}^{-1}$), связей $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{N}$ ($1643-1510\text{ см}^{-1}$).

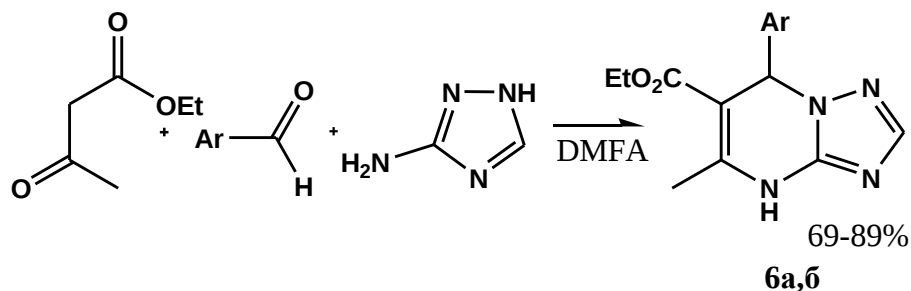
Однако при записи ЯМР ^1H спектров этих соединений в растворе DMSO-d_6 регистрировалось образование продуктов их внутримолекулярной азициклизации с участием сложноэфирной функции и атома азота пиридинового типа – тетрагидротриаолохиназолинкарбоксилатов **5а,б**.

В ЯМР ^1H спектрах соединений **5** отмечен синглет протона H^2 (8.02-8.05 м.д.), дублеты протонов H^7 (2.64-2.80 м.д.) и H^8 (4.30-4.43 м.д.) с КССВ 10-11 Гц и геминальных протонов $\text{H}^{5a,e}$ (2.64-2.65 и 3.11-3.25 м.д.) с КССВ 16-17 Гц, синглеты протонов двух гидроксильных групп (4.73-4.88 и 13.07-13.20 м.д.)



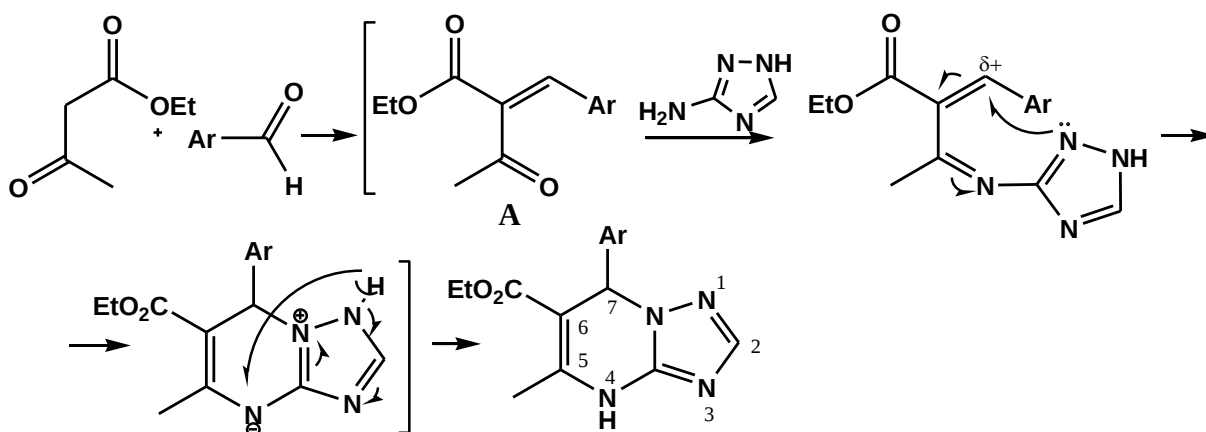
$\text{Ar}=\text{Ph}$ (**а**), $3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**б**), $4\text{-OMeC}_6\text{H}_4$ (**в**)

С целью повышения выходов соединений **4** нами были проведены трехкомпонентные синтезы на основе ацетоуксусного эфира, ароматических альдегидов (бензальдегида, 3-нитробензальдегида) и 3-амино-1H-1,2,4-триазола. Однако реакция протекала по совершенно иному пути и привела к образованию дигидротриаолопиридинов **6** с высокими выходами (69-89%). Варьирование соотношения реагентов альдегид:аминотриазол:ацетоуксусный эфир = 1:1:1 и 1:1:2 привело к одинаковому результату



$\text{Ar}=\text{Ph}$ (**а**), $3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**б**)

Вероятно, в этом случае реакция протекает не через стадии образования карбоксилата 2, а через халкон А с последующим аминированием и азациклизацией.



В ИК спектре дигидротриазолопиримидинов **6a,б** отмечены полосы поглощения вторичной аминогруппы ($3260-3383\text{ см}^{-1}$), сопряженной карбонильной группы ($1692-1698\text{ см}^{-1}$), связей $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{N}$ ($1653-1540\text{ см}^{-1}$). Спектр ЯМР ^1H содержит синглеты протонов H^2 (10.75 м.д.), H^7 (6.25 м.д.) и протона аминогруппы (3.26 м.д.).

Таким образом нами установлена возможность построения на основе диацетилциклогексанонов и аминотриазол и в условиях трехкомпонентного синтеза (альдегид, ацетоуксусный эфир, аминотриазол) конденсированных гетероциклов, содержащих пиримидиновый цикл. Последние включают в свой состав фармакофорные фрагменты и группы и перспективны для изучения в качестве биоактивных веществ.

Литература

1. Кривенько А.П., Сорокин В.В. // ЖорХ. 1999. Т.35. Вып.8. С.1127-1142.
2. Кривенько А.П., Сорокин В.В., Плотников О.П. Патент на изобретение № 2299904. 27.05.2007.
3. Metwally M.A., Abdel-Galil M. Khalil // J. Indian Chem. Soc. 1988. Vol.65. №.11. P.766-767.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ МК-5718.2008.3

Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, Саратов, pnv-sgu@yandex.ru

Н.А. Пулина, Н.Е. Гаврилова¹, В.В. Залесов

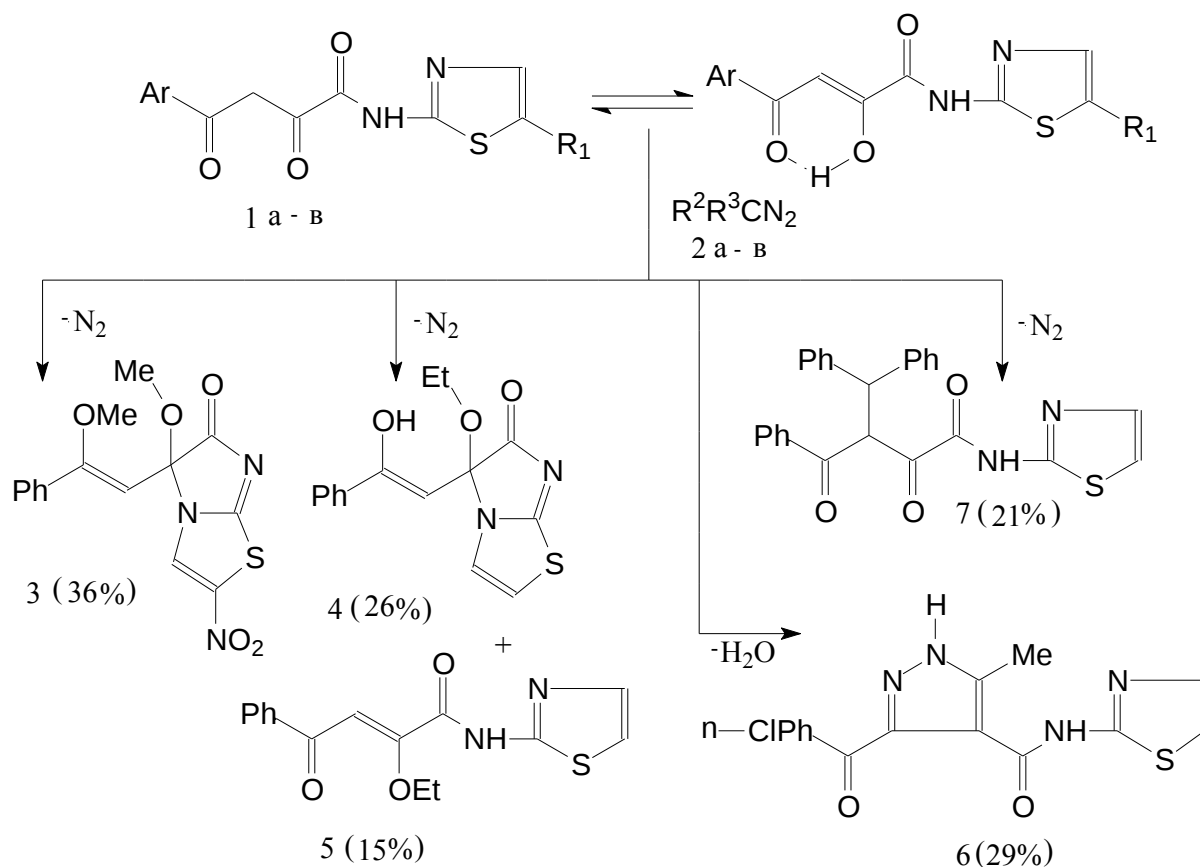
N-(5-R-2-ТИАЗОЛИЛ)АМИДЫ 4-АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-2-БУТЕНОВЫХ КИСЛОТ В РЕАКЦИЯХ С ДИАЗОСОЕДИНЕНИЯМИ

Ранее мы сообщали о циклизации N-(2-тиазолил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот под действием диазометана в 5-(2-арил-2-метоксиэтил)-5-метокси-6-оксо-5,6-дигидроимидазо[2,1-b]тиазолы [1]. Аналогичное поведение с диазоалканами отмечено также и у N-(2-пиридил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот [2].

В продолжение исследований в области внутримолекулярной циклизации гетериламидов ароилпировиноградных кислот (АрПК) под действием диазонуклеофилов

целью работы явилось изучение химического поведения N-(2-тиазолил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот, в том числе, имеющих заместитель в 5 положении гетероцикла, с диазометаном, диазоэтаном и дифенилдиазометаном. Химический эксперимент выполнен согласно схеме 1:

Схема 1



1: $R^1 = H$, $Ar = Ph$ (a), $n\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (б); $R^1 = \text{NO}_2$, $Ar = Ph$ (в).

2: $R^2 = R^3 = H$ (a); $R^2 = H$, $R^3 = \text{Me}$ (б); $R^2 = R^3 = Ph$ (в).

Нами установлено, что при взаимодействии N-(5-нитро-2-тиазолил)амида 1в с диазометаном образуется 5-(2-метокси-2-фенилэтенил)-5-метокси-2-нитро-6-оксо-5,6-дигидроимидазо[2,1-б]тиазол (3) с выходом 36%. Реакция протекает в среде бензол-эфир при 0 – 5°C и соотношении реагентов 1:4. По данным ТСХ в реакционной смеси обнаруживаются до шести продуктов реакции, но имидазотиазол, по-видимому, является основным продуктом.

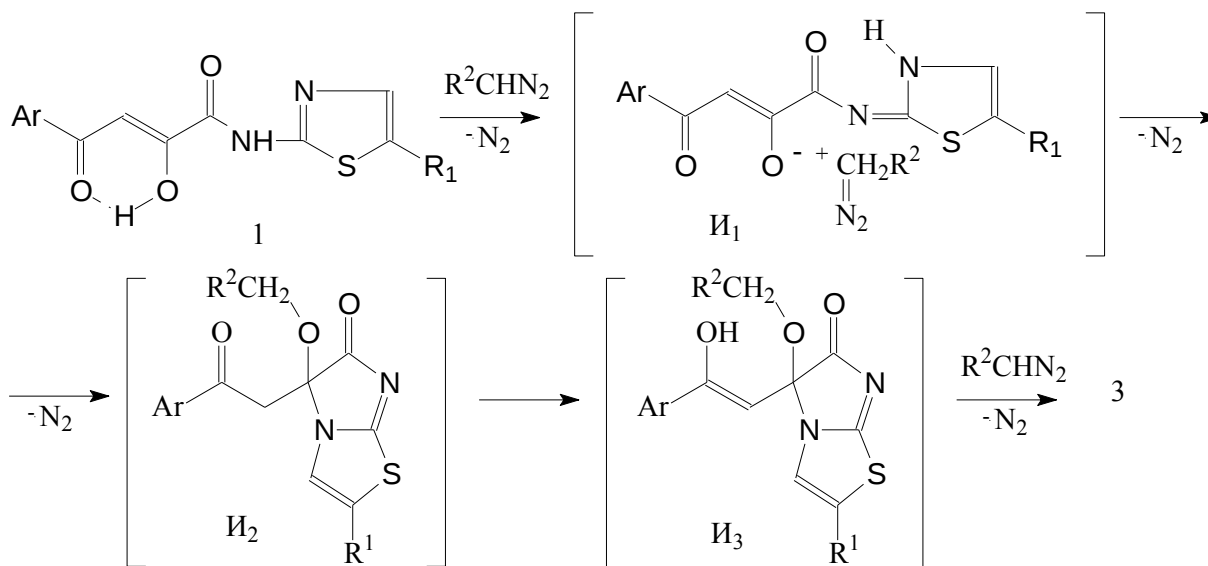
В ИК-спектре соединения 3, снятом в вазелиновом масле, наблюдается полоса поглощения валентных колебаний карбонильной группы в области 1670 см^{-1} и полоса поглощения $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ связей в области 1615 см^{-1} . В УФ-спектре соединения 3, снятом в спирте этиловом, присутствуют два максимума поглощения в области 270 нм ($\lg \epsilon = 3.92$) и 340 нм ($\lg \epsilon = 3.76$). Спектральные характеристики соединения 3 согласуются с таковыми полученных ранее имидазо[2,1-б]тиазолов [1].

При взаимодействии N-(2-тиазолил)амида 1а с диазоэтаном в условиях, подобных реакции с диазометаном, были выделены 5-(2-гидрокси-2-фенилэтенил)-5-этокси-6-оксо-5,6-дигидроимидазо[2,1-б]тиазол (4) и N-(2-тиазолил)амид 4-оксо-4-фенил-2-этокси-2-бутеновой кислоты (5). В отличие от имидазотиазола 4, соединение 5 не дает окрашивания со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В ИК-спектре соединения 4, подобно соединению 3, наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний кетонной карбонильной группы в области 1665 см^{-1} и $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ связей в области 1610 см^{-1} . В спектре ЯМР ^1H соединения 4, снятом в DMSO-d_6 , присутствуют триплет и квадруплет протонов метильной и метиленовой групп этоксильного заместителя при 1.33 м.д. и 3.96 м.д., синглет метинового протона при 6.20 м.д, группа сигналов ароматических и гетероциклических протонов с центром при 7.56 м.д. Кроме того, в спектре соединения 4 присутствуют соответствующие сигналы протонов его цепной формы – соединения 5, и, согласно интегральной интенсивности сигналов, содержание кольчатой и цепной форм в растворе составляет 73% и 27%. В УФ-спектре соединения 4, снятом в спирте этиловом, наблюдается максимум поглощения при 295 нм ($\lg \epsilon = 3.36$).

Спектральные характеристики гетериламида 5 подтверждают его структуру и хорошо согласуются с литературными данными для полученных ранее О-метильных производных N-(2-пиридил)амидов АрПК [2].

Схема 2



Образование имидазо[2,1-*b*]тиазолов начинается, по-видимому, с протонирования диазонуклеофила атомом водорода енольного гидроксила гетериламида и перегруппировки 2-тиазолиламидного фрагмента в имидный гетероаналог. Интермедиат I_1 может внутримолекулярно циклизироваться за счет атаки внутреннего NH -нуклеофила на электрофильный атом углерода C^2 кратной связи $\text{C}^2=\text{C}^3$ с элиминированием азота и образованием интермедиата I_2 . Енолизация последнего приводит к образованию интермедиата I_3 (выделен нами в виде соединения 4), который О-алкилируется избытком диазонуклеофила до имидазо[2,1-*b*]тиазола 3 (см. схему 2).

При проведении реакции N-(2-тиазолил)амида 1б с диазоэтаном в аналогичных условиях нами выделен N-(2-тиазолил)амид 3-(4-хлорбензоил)-5-метилпиразол-4-карбоновой кислоты (6). В ИК-спектре соединения 6, снятого в вазелиновом масле, присутствуют две полосы поглощения NH -групп в области 3190 см^{-1} и 3480 см^{-1} , а также две полосы поглощения карбонильных групп в области 1670 см^{-1} и 1640 см^{-1} . В УФ-

спектре соединения 6 в спирте этиловом наблюдается максимум поглощения при 275 нм ($\lg \epsilon = 4.32$). По-видимому, образование пиразола 6 объясняется 1,3-диполярным циклоприсоединением диазоэтана по кратной связи $C^2=C^3$ исходного гетериламида 1б.

Нами установлено, что при взаимодействии эквимольных количеств гетериламида 1а с дифенилдиазометаном при кипячении реакционной смеси образуется продукт β -С-алкилирования исходного амида – N-(2-тиазолил)амид 3-дифенилметил-4-фенил-2,4-диоксобутановой кислоты (7). Спектральные характеристики соединения 7 подтверждают его строение и согласуются с данными ранее полученных ариламидов 4-арил-3-дифенилметил-2,4-диоксобутановых кислот [3].

Вероятно, образование соединения 7 можно объяснить [1,3]сигматропной перегруппировкой первоначально образующихся продуктов C^2 -О-дифенилметиления исходного амида в реакционных условиях (110°C), вследствие большей термодинамической устойчивости соединения 7. Не исключен также и другой механизм протекания реакции: путем атаки дифенилметильным катионом, генерируемым при разложении дифенилдиазометана, атома углерода в положении 3 амбидентного иона, полученного при диссоциации исходного амида.

Литература

1. Гаврилова Н.Е., Залесов В.В., Кашин Д.Н. // ХГС. 2002. №6. С. 853-855.
2. Катаев С.С., Гаврилова Н.Е., Залесов В.В. // ХГС. 2003. №6. С. 1506-1512.
3. Бригаднова Е.В., Масливец А.М., Андрейчиков Ю.С. // ЖОрХ. 1990. Т.26. Вып.2. С. 327-330.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №08-03-00488а)

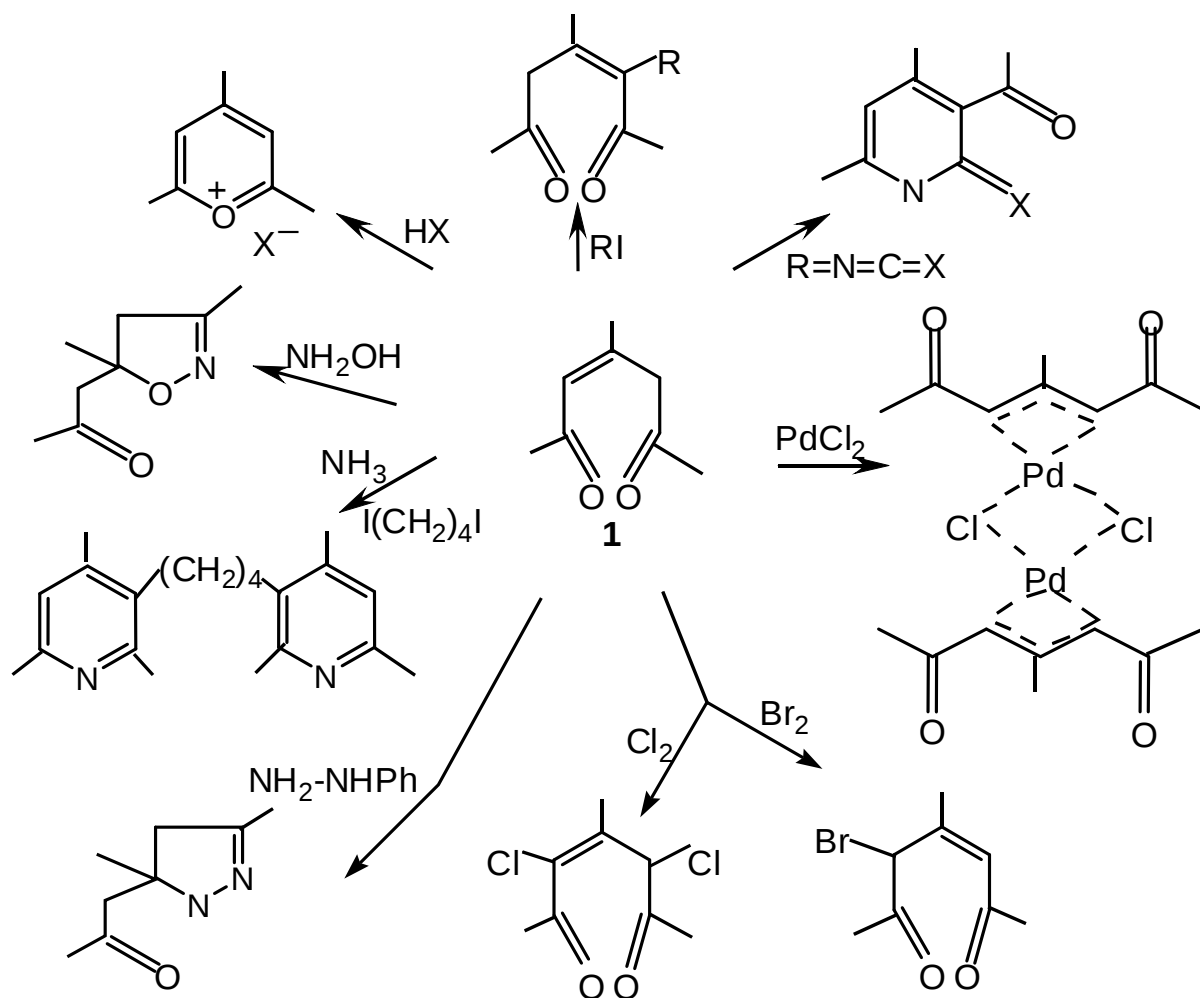
ГОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрава», Пермь, pulina_jane@mail.ru

ГОУ ВПО «Пермский государственный университет», Пермь

Н.В. Пчелинцева

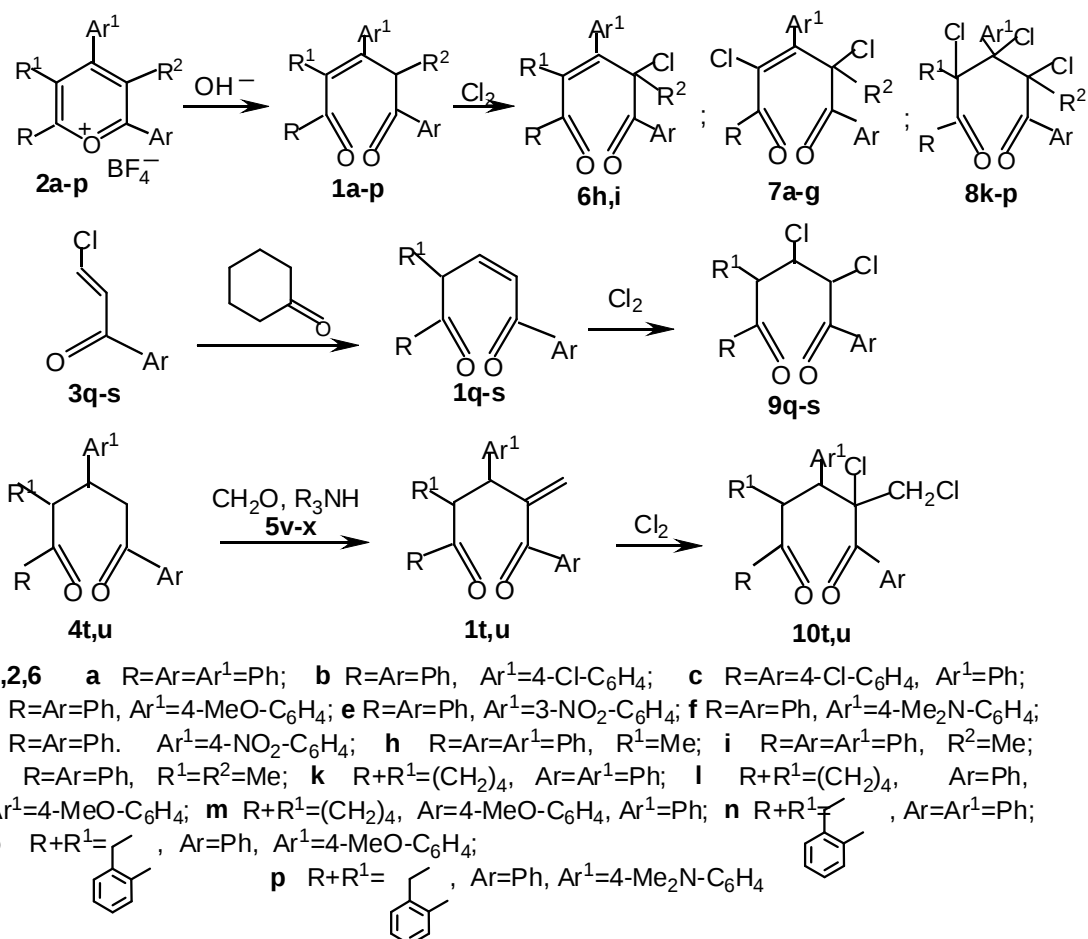
НЕПРЕДЕЛЬНЫЕ 1,5-ДИКЕТОНЫ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА

2-Пентен-1,5-дионы, их хлорзамещенные аналоги представляют значительный интерес для теоретической и синтетической химии. Это обусловлено, с одной стороны, разработкой удобных методов их синтеза, базирующихся на доступном сырье, а с другой, вызвано способностью 1,5-дикетонов исключительно легко превращаться в разнообразные гетеро-циклические соединения:

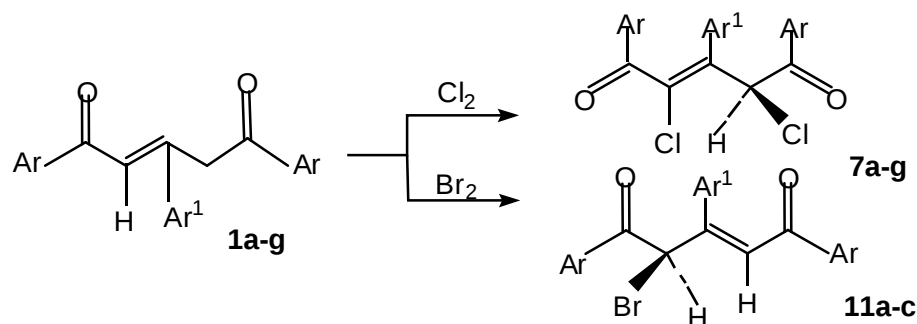


В результате проведенных исследований модифицированы и улучшены некоторые из известных способов синтеза арилзамещенных непредельных 1,5-дикетонов - ациклических три- и тетразамещенных пентендионов, а также конденсированных аналогов циклогексано-вого и тетрагидронафталинового рядов, а именно, основной гидролиз солей пирилия и конденсированных аналогов, кетовинилирование карбонильных соединений, метиленирование насыщенных 1,5-дикетонов [1]; это значительно расширило возможности изучения реакционной способности и систематизации свойств в рядах α,β -непредельных 1,5-дикетонов, выявить влияние кратной связи, ее положения, числа и характера заместителей, а также сопряжения на их поведение в превращениях с электрофильными и нуклеофильными реагентами.

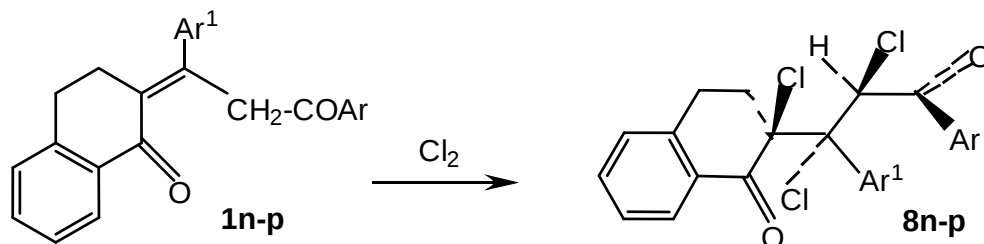
Установлено, что проведение галогенирования диоксосоединений **1a-ц** в мягких условиях (CCl_4 , AcONa , 20°C) позволяет сохранить структуру 1,5-дикетона и получить моно- (**6h,i**), ди- (**7a-g**, **9q-s,10**) и трихлорзамещенные (**9k-p**) продукты. Строение 1,5-дикетонов **1a-ц** оказывает влияние на стереохимический результат реакций галогенирования. При хлорировании дикетонов **1a-g** происходит изменение геометрии двой-



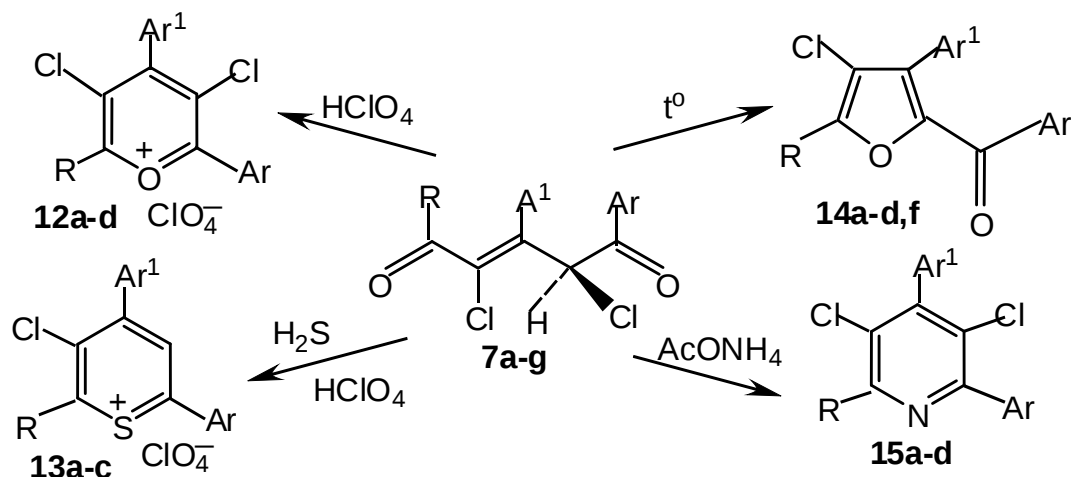
ной связи и сопряженного фрагмента $C=C$ и $C=O$ связей (дихлорпентендионы **7a-g**) [2], при бромировании – смещение $C=C$ связи по цепи (монобромпентендионы **11a-c**):



При хлорировании арилзамещенных пропилиденциклогексанонов **1k-m**, их бензанне-лированных аналогов **1n-p**, образуются преимущественно трео-изомеры насыщенных три-хлордикетонів **8k-p**:



Столь разнообразные по строению хлорзамещенные дикетоны 6-10 могут служить моделями при изучении как фундаментальных общетеоретических вопросов так и удобными реагентами при построении практически значимых гетероциклических соединений, что делает перспективным развиваемое новое научное направление современной органической химии – химии непредельных ди-, (три)-карбонильных соединений. При взаимодействии с нуклеофильными реагентами осуществлена гетероциклизация хлорзамещенных дикетонов 7a-g, позволившая получить хлорзамещенные пяти- и шестичленные N,O,S-гетеро-ароматические соединения – соли пирилия (12a-d) и тиопирилия (13a-c), фураны (14a-d,f) и пиридины (15a-d), не доступные другими путями:



Разработаны условия прямого перехода солей пирилия в их хлорзамещенные аналоги и изоологи, а также в хлорзамещенные фураны и пиридины. Способ получения хлорзамещенных гетероциклов включает обработку солей пирилия спиртовым раствором $AcONa$ при нагревании в CCl_4 , насыщении реакционной смеси Cl_2 , и затем нагревание с кислотами или азотистыми реагентами. Предложенный одноколбовый способ прост в исполнении, не требует дополнительной очистки и высушивания растворителей, заканчивается за короткое время (4-5 час) и обеспечивает высокие выходы целевых продуктов (70-90%).

Разработана новая методология синтеза хлорзамещенных N,O,S-содержащих гетероциклических соединений, перспективных в качестве биоактивных субстанций широкого спектра действия [3].

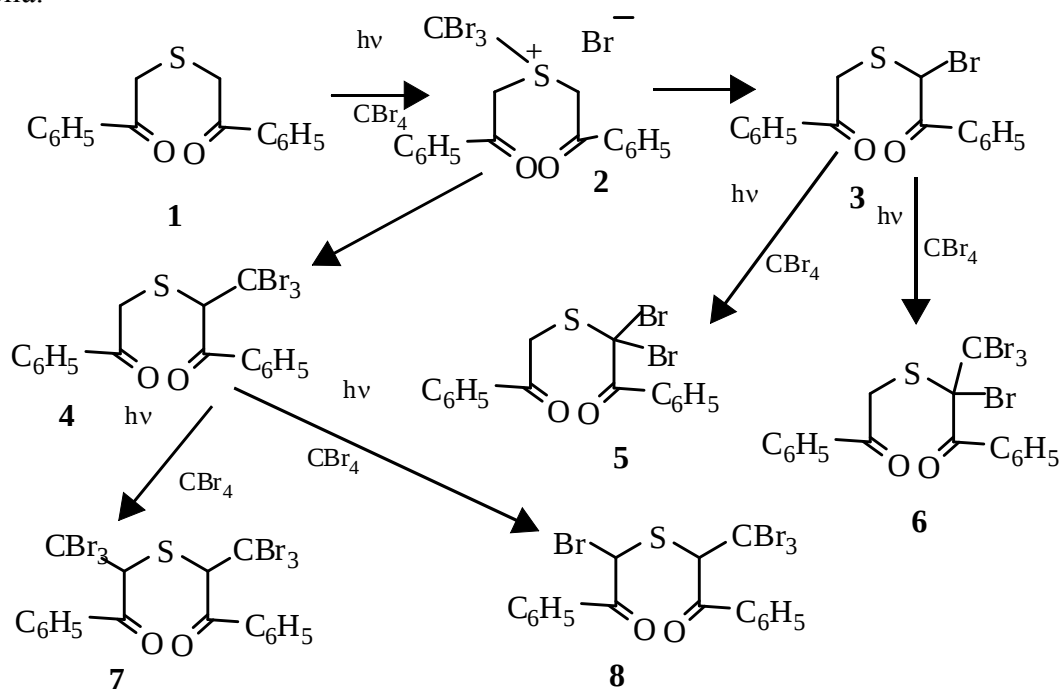
Литература

1. Харченко В.Г., Пчелинцева Н.В. Способы получения 1,5-дикетонов. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1997. 108с.
2. Харченко В.Г., Чалая С.Н., Пчелинцева Н.В., Сорокин Н.Н. // ЖОрХ. 1994. Т.30. Вып.4. С.521-523.
3. Пчелинцева Н.В. 2-Пентен-1,5-дионы в синтезе галогензамещенных аналогов и O,S-гетероциклических соединений. В книге Федотова О.В., Харченко В.Г. Биологически активные O,S,Se-содержащие гетероорганические соединения (база данных). Вып. 2. Саратов: Научная книга, 2004. 278с.

ФОТОХИМИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ СЕРУ- И СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ 1,5-ДИКЕТОНОВ

Известно, что серусодержащие 1,5-дикетоны способны окисляться PCl_5 с образованием хлорированных по метиленовому звену субстратов. Селенсодержащие 1,5-дикетоны в подобных условиях образуют хлорированные по атому селена аддукты [1,2]. В настоящей работе мы приводим результаты фотохимического окисления указанных соединений в присутствии четырехбромистого углерода.

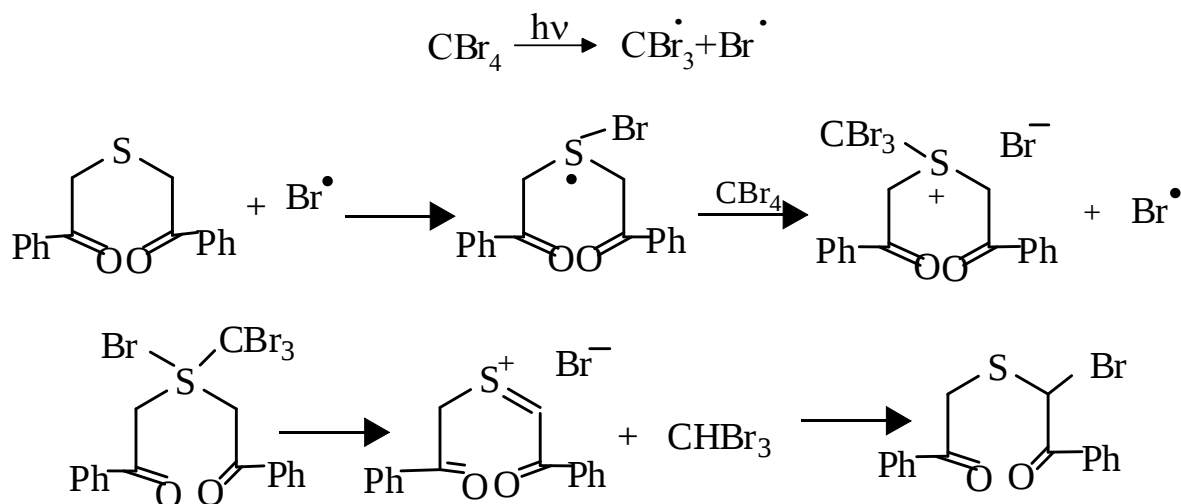
При проведении реакций фотохимического окисления в присутствии четырехбромистого углерода сульфида **1** мы ожидали, что галогенированные по атому серы структуры будут спонтанно претерпевать перегруппировки, аналогичные перегруппировкам Пуммерера [3]. При анализе реакционной смеси методом КГХ с масс-селективным детектором был однозначно идентифицирован бромацетофенон, который мог образоваться из соединения **2** при испарении на инжекторе хроматографа. Анализ реакционной смеси методом ВЭЖХ показал наличие семи продуктов с УФ-спектрами, близкими к УФ-спектрам исходных соединений, и временем удерживания отличным от времени удерживания ацетофенона, бромацетофенона и фенацилового спирта (последние в реакционной смеси обнаружены не были). На основании вышеизложенного можно сделать вывод об отсутствии бромацетофенона в полученной реакционной смеси и предположить, что строение полученных соединений близко к строению исходного дикетона.



Следует отметить, что полностью идентифицированы были только соединения **3** и **5**.

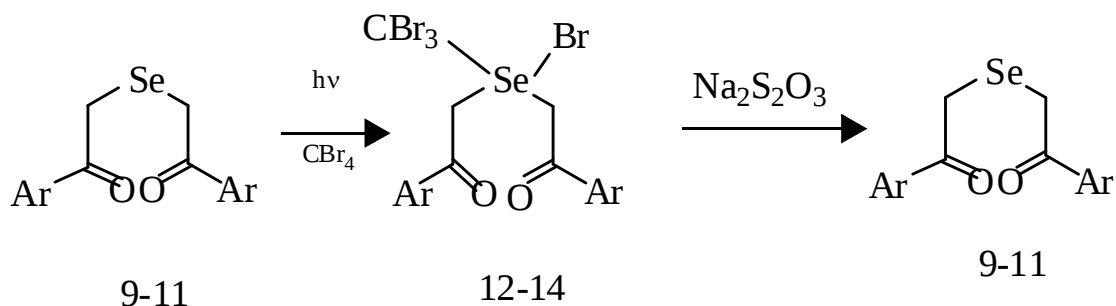
Соединения **3-8**, по-видимому, являются продуктами спонтанного превращения соединения **2**. Их масс-спектры имели сложную фрагментацию.

Первоначально реакция начинается с гомолитического разрыва связи в молекуле CBr_4 , после которого начинается свободнорадикальная реакция, которая в дальнейшем протекает по цепному механизму. Подобная реакция была применена для окисления 4Н-селенопиранов до соответствующих гетероароматических катионов [4]. Общая схема протекания реакции может выглядеть следующим образом.



Нами впервые было изучено фотохимическое окисление 1,5-дифенил-3-селенапентандиона-1,5 **9** и его производных **10,11** в присутствии четырехбромистого углерода.

В данном случае получали относительно стабильные илидные структуры **12-14**, которые выпадали из эфирного раствора в виде белого осадка. При восстановлении соединений **12-14** тиосульфатом натрия были получены исходные 1,5-дикетоны **9-11**.



9,12 Ar = Ph; 10,13 Ar = C₆H₄OCH₃-p; 11,14 Ar = C₆H₄Cl-p

Как указывалось ранее [1], тетракоординированные, галогенпроизводные селенсодержащих соединений более стабильны чем их сернистые аналоги и для их перегруппировки требуется применение катализаторов.

В результате проделанной работы можно сделать вывод о том, что фотохимическое окисление халькогенсодержащих 1,5-дикетонов протекает по свободнорадикальному механизму с образованием окисленных по гетероатому структур **2,12-14**. При этом соединение **2** может спонтанно претерпевать перегруппировки, аналогичные перегруппировке Пуммерера.

Литература

1. Древко Б.И., Жуков О.И., Харченко В.Г. // ЖОрХ. 1995. Т. 31. Вып.10. С.1548-1552.
2. Древко Б.И., Жуков О.И., Харченко В.Г. // ЖОрХ. 1995. Т. 31. Вып. 8. С. 1257.
3. Дарст Т. // В кн.: Общая органическая химия. М.: Химия. 1983. Т. 5. С. 253-299.
4. Древко Б.И., Л. А. Фоменко, М. А. Сучков, В. Г. Харченко // ХГС. 1999. №6. С.749-751.

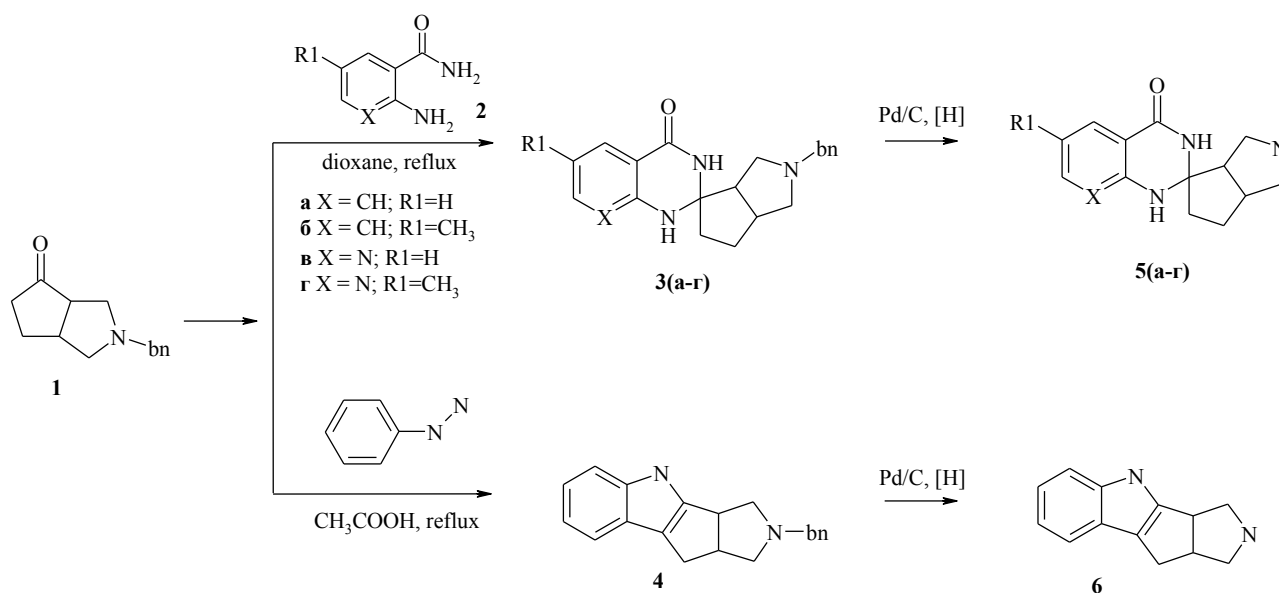
ПОИСК НОВЫХ GPCR-РЕЦЕПТОРОВ НЕПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-СПИРО-(2,3-ДИГИДРО-1Н-ХИНОЗАЛИН-4-ОН)-2'-(ОКТАГИДРО-ЦИКЛОПЕНТА[С]ПИРРОЛА) И 1,2,3,3А,9,9А-ГЕКСАДГИДРО-4Н-2,4-ДИАЗА-ПЕНТАЛЕНО[4,5-В]-ИНДЕНА

В настоящее время проводятся систематические исследования, посвящённые поиску непептидных лигандов GPCR-рецепторов, таких как нейрокининовые, соматостатиновые, меланокортиновые и др. [1,2]

Нами изучено взаимодействие кетона **1** с бензамид- и никотинамид-аминами **2** (а-г). Как и ожидалось, основным продуктом реакции являются аза-спиро-соединения **3** (а-г).

Помимо получения спиро-соединений была предпринята попытка синтеза пенталениндена **6** для дальнейшего исследования его производных на биологическую активность. Установлено, что при нагревании кетона **1** с фенилгидразином в уксусной кислоте с хорошим выходом образуется 2,4-диаза-пенталено[4,5-в]-инден **4**.

Синтезированные соответствующие вторичные амины **5,6** подвергались целенаправленной модификации реагентами различной природы (альдегиды, кислоты, сульфохлориды), с целью синтеза библиотек соединений для дальнейшего скрининга.



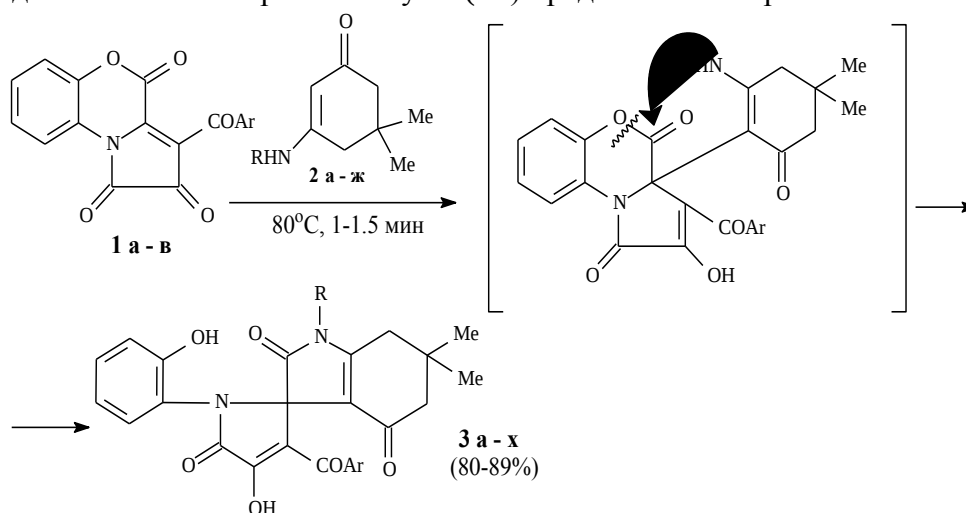
Литература

1. Blakeney J.S., Reid R.C., Le T.G and Fairlie D.P. // Chem. Rev. 2007. 107. P. 2960-3041.
2. Lowe III J.A., Snider R.M. // Ann. Rep. in Med. Chem. 1993. 28. P.99-107.
3. Terao Y., Kotaki H., Imai N., Achiwa K. // Chem. Pharm. Bull. 1985. 33. 896-898.
4. Miyajima K., Takemoto K., Achiwa K. // Chem. Pharm. Bull. 1991. 39. 3175-3179.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗИНТРИОНОВ С ЕНАМИНАМИ – СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СПИРО-БИС-ГЕТЕРОЦИКЛОВ

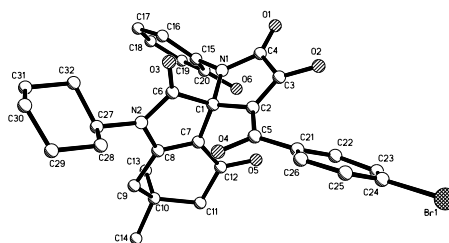
Одним из направлений развития химии 1*H*-пиррол-2,3-дионов, в том числе аннелированных азаетероциклами, является исследование их реакций с 1,3- и 1,4-CH,NH бинуклеофильными реагентами – енаминами и енгидразинами циклической и ациклической структуры, так как в результате этих взаимодействий возможно получение различных классов органических соединений, в том числе обладающих полезными свойствами.

Пирролобензоксазинтрионы (**1а-в**) взаимодействуют с активированными енаминами (**2а-ж**) с образованием индол-3-спиро-2'-пирролов (**3а-х**), структура которых подтверждена РСА. Геометрия молекулы (**3и**) представлена на рис 1.



1: Ar = Ph (**a**), C₆H₄OMe-*n* (**б**), C₆H₄Br-*n* (**в**). **2:** R = H (**a**), CH₂Ph (**б**), C₆H₁₁-*c* (**в**), CH₂CH=CH₂ (**г**), Ph (**д**), C₆H₄OMe-*n* (**е**), C₆H₄Cl-*n* (**ж**). **3:** Ar = Ph, R = H (**a**), Ar = C₆H₄OMe-*n*, R = H (**б**), Ar = C₆H₄Br-*n*, R = H (**в**), Ar = Ph, R = CH₂Ph (**г**), Ar = C₆H₄OMe-*n*, R = CH₂Ph (**д**), Ar = C₆H₄Br-*n*, R = CH₂Ph (**е**), Ar = Ph, R = C₆H₁₁-*c* (**ж**), Ar = C₆H₄OMe-*n*, R = C₆H₁₁-*c* (**з**), Ar = C₆H₄Br-*n*, R = C₆H₁₁-*c* (**и**), Ar = Ph, R = CH₂CH=CH₂ (**к**), Ar = C₆H₄OMe-*n*, R = CH₂CH=CH₂ (**л**), Ar = C₆H₄Br-*n*, R = CH₂CH=CH₂ (**м**), Ar = R = Ph (**н**); Ar = C₆H₄OMe-*n*, R = Ph (**о**), Ar = C₆H₄Br-*n*, R = Ph (**п**), Ar = Ph, R = C₆H₄OMe-*n* (**р**), Ar = R = C₆H₄OMe-*n* (**с**), Ar = C₆H₄Br-*n*, R = C₆H₄OMe-*n* (**т**), Ar = Ph, R = C₆H₄Cl-*n* (**у**), Ar = C₆H₄OMe-*n*, R = C₆H₄Cl-*n* (**ф**), Ar = C₆H₄Br-*n*, R = C₆H₄Cl-*n* (**х**).

Рис. 1. Молекулярная структура соединения (**3и**)

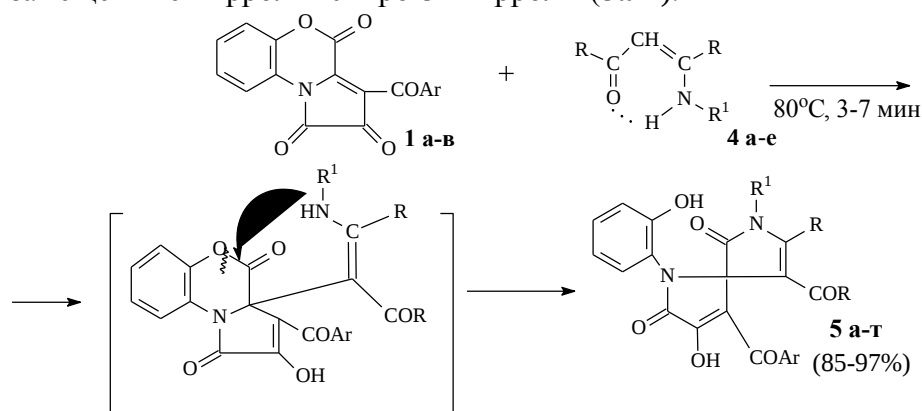


По-видимому, на первой стадии взаимодействия происходит присоединение активированной β-СН группы енаминофрагмента соединений (**2а-ж**) к атому углерода в положении 3*a* пирролобензоксазинтрионов (**1а-в**) с последующим замыканием пиррольного цикла путем внутримолекулярной атаки свободной аминогруппой лактонной карбонильной группы бензоксазинонового цикла и его расщепление по связи C⁴-O⁵.

Анальгетическую активность соединений (**3д**, **3о**, **3ф**) изучали на беспородных мышках массой 18-22 г с помощью теста «горячая пластинка» [1].

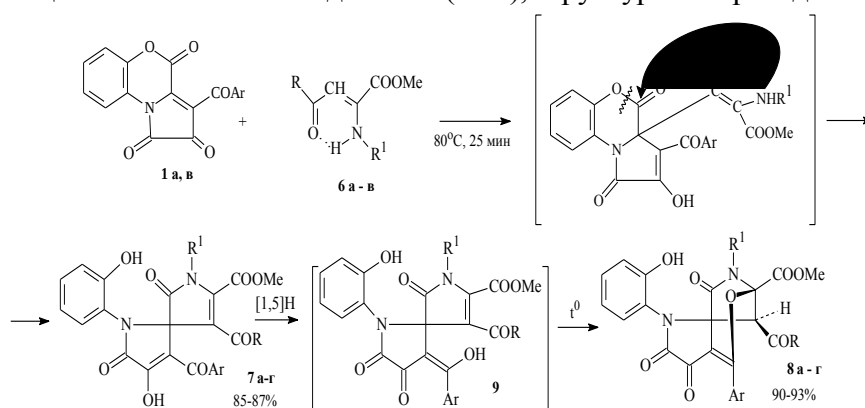
Соединения	Время наступления оборонительного рефлекса	
	Через 2 часа	Через 2,5 часа
3д	18,27 ± 5,57 p<0,5	21,6 ± 2,0 p>0,5
3о	19,52 ± 2,66 p<0,1	22,27 ± 1,95 p<0,01
3ф	19,4 ± 3,2 p<0,05	24,20 ± 2,28 p<0,05
Анальгин	12,8 ± 1,9 p<0,05	16,3 ± 3,0 p<0,1
Контроль 2% крахм. слизь	8,9 ± 0,8	10,8 ± 1,6

При взаимодействии пирролобензоксазинтрионов (**1а-в**) с ациклическими енаминокетонами (**4а-е**), по схеме, близкой к вышеописанной, с хорошими выходами образуются замещенные пиррол-2-спиро-3'-пирролы (**5а-т**).



4: R = Me, R¹ = Ph (**а**), C₆H₄OMe-*n* (**б**), C₆H₄Cl-*n* (**в**), C₆H₄Br-*n* (**г**); R = Ph, R¹ = CH₂C₆H₅ (**д**), C₆H₄OEt-*n* (**е**). **5:** Ar = R¹ = Ph, R = Me (**а**), Ar = C₆H₄OMe-*n*, R = Me, R¹ = Ph (**б**), Ar = C₆H₄Br-*n*, R = Me, R¹ = Ph (**в**), Ar = Ph, R = Me, R¹ = C₆H₄OMe-*n* (**г**), Ar = R¹ = C₆H₄OMe-*n*, R = Me (**д**), Ar = C₆H₄Br-*n*, R = Me, R¹ = C₆H₄OMe-*n* (**е**), Ar = Ph, R = Me, R¹ = C₆H₄Cl-*n* (**ж**), Ar = C₆H₄OMe-*n*, R = Me, R¹ = C₆H₄Cl-*n* (**з**), Ar = C₆H₄Br-*n*, R = Me, R¹ = C₆H₄Cl-*n* (**и**), Ar = Ph, R = Me, R¹ = C₆H₄Br-*n* (**к**), Ar = C₆H₄OMe-*n*, R = Me, R¹ = C₆H₄Br-*n* (**л**), Ar = R¹ = C₆H₄Br-*n*, R = Me (**м**), Ar = R = Ph, R¹ = CH₂C₆H₅ (**н**), Ar = C₆H₄OMe-*n*, R = Ph, R¹ = Bz (**о**), Ar = C₆H₄Br-*n*, R = Ph, R¹ = CH₂C₆H₅ (**п**), Ar = R = Ph, R¹ = C₆H₄OEt-*n* (**р**), Ar = C₆H₄OMe-*n*, R = Ph, R¹ = C₆H₄OEt-*n* (**с**), Ar = C₆H₄Br-*n*, R = Ph, R¹ = C₆H₄OEt-*n* (**т**).

При взаимодействии пирролобензоксазинтрионов (**1а,в**) с α-енаминоэфиром (**6а-в**) образуются замещенные пиррол-2-спиро-3'-пирролы (**7а-г**), рециклизирующиеся при попытках перекристаллизации в мостиковые соединения (**8а-г**), структура которых доказана РСА.

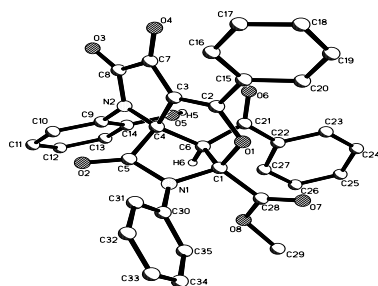


6: R = Ph, R¹ = C₆H₄Me-*n* (**а**), R = R¹ = Ph (**б**), R = C₆H₄OEt-*n*, R¹ = C₆H₄Me-*n* (**в**).

7, 8, 9: Ar = R = Ph, R¹ = C₆H₄Me-*n* (**а**), Ar = R = R¹ = Ph (**б**), Ar = Ph, R = C₆H₄OEt-*n*, R¹ = C₆H₄Me-*n* (**в**), Ar = C₆H₄Br-*n*, R = C₆H₄OEt-*n*, R¹ = C₆H₄Me-*n* (**г**).

Геометрия молекулы соединения (**8б**) приведена на рис. 2.

Рис. 2. Молекулярная структура соединения (**8б**)

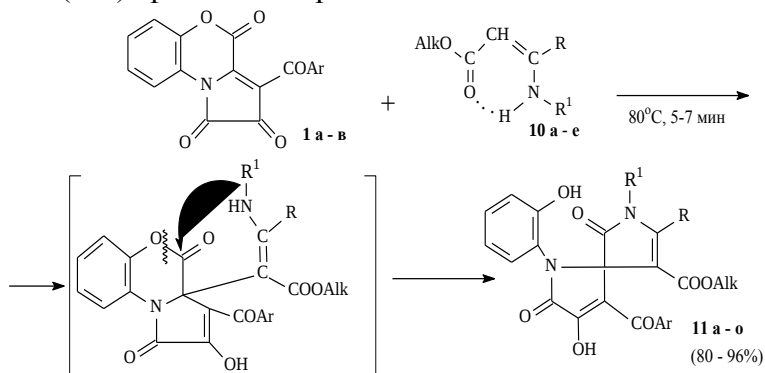


По-видимому, на первой стадии взаимодействия происходит присоединение активированной группы β -СН енаминофрагмента α -енаминоэфиров (**6а-в**) к атому углерода в положении 3а пирролобензоксазинтрионов (**1а,в**) с последующими (*Z*) $\rightarrow$ (*E*) изомеризацией и замыканием пиррольного цикла путем внутримолекулярной атаки свободной аминогруппой боковой цепи лактонной карбонильной группы бензоксазинонового цикла соединений (**1а,в**) и его раскрытия по связи C^4-O^5 с образованием замещенных пиррол-2-спиро-3'-пирролов (**7а-г**). Спиропродукты (**7а-г**) при попытках перекристаллизации претерпевают внутримолекулярную циклизацию вследствие присоединения енольной ОН группы таутомерной гидроксиметиленовой формы (**9**) к атому углерода в положении 5' соседнего пиррольного цикла с образованием соединений (**8а-г**).

Исследование противомикробного действия соединения (**7 г**) проводили на грамположительных микроорганизмах *Staphylococcus aureus* (штамм 906) и кишечная палочка (штамм 1275), методом двукратных серийных разведений в соответствии с методикой изучения противомикробного действия препаратов [2].

Номер соединения	Кишечная палочка		Золотистый стафилококк	
	МИК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МИК, мкг/мл	МБК, мкг/мл
7 г	-	-	1000,0	-
Фенилсалицилат	-	-	750,0	2000,0

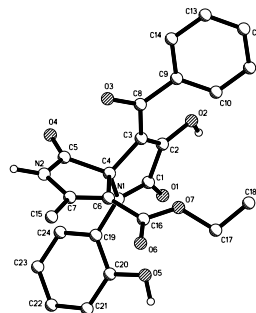
При взаимодействии пирролобензоксазинтрионов (**1а-в**) с замещенными β -енаминоэфирами (**10а-е**) по схеме, близкой к вышеописанной, получены замещенные пиррол-2-спиро-3'-пирролы (**11а-о**), структура которых подтверждена РСА. Геометрия молекулы соединения (**11а**) приведена на рис. 3.



10: Alk = Et, R = Me, R^1 = H (**а**), Alk = Et, R = Me, R^1 = Ph (**б**), Alk = Et, R = Me, R^1 = C_6H_4Me-n (**в**), Alk = Et, R = Me, R^1 = C_6H_4OMe-n (**г**), Alk = Et, R = Me, R^1 = C_6H_4Cl-n (**д**), Alk = C_3H_7-i , R = β -пиридил, R^1 = H (**е**). **11:** Ar = Ph, Alk = Et, R = Me, R^1 = H (**а**), Ar = R^1 = Ph, Alk = Et, R = Me (**б**), Ar = C_6H_4OMe-n , Alk = Et, R = Me, R^1 = Ph (**в**), Ar = C_6H_4Br-n , Alk

= Et, R = Me, R¹ = Ph (**г**), Ar = Ph, Alk = Et, R = Me, R¹ = C₆H₄Me-*n* (**д**), Ar = C₆H₄OMe-*n*, Alk = Et, R = Me, R¹ = C₆H₄Me-*n* (**е**), Ar = C₆H₄Br-*n*, Alk = Et, R = Me, R¹ = C₆H₄Me-*n* (**ж**), Ar = Ph, Alk = Et, R = Me, R¹ = C₆H₄OMe-*n* (**з**), Ar = R¹ = C₆H₄OMe-*n*, Alk = Et, R = Me (**и**), Ar = C₆H₄Br-*n*, Alk = Et, R = Me, R¹ = C₆H₄OMe-*n* (**к**), Ar = Ph, Alk = Et, R = Me, R¹ = C₆H₄Cl-*n* (**л**), Ar = C₆H₄OMe-*n*, Alk = Et, R¹ = C₆H₄Cl-*n* (**м**), Ar = C₆H₄Br-*n*, Alk = Et, R = Me, R¹ = C₆H₄Cl-*n* (**н**), Ar = Ph, Alk = C₃H₇-*i*, R = β-пирид, R¹ = H (**о**).

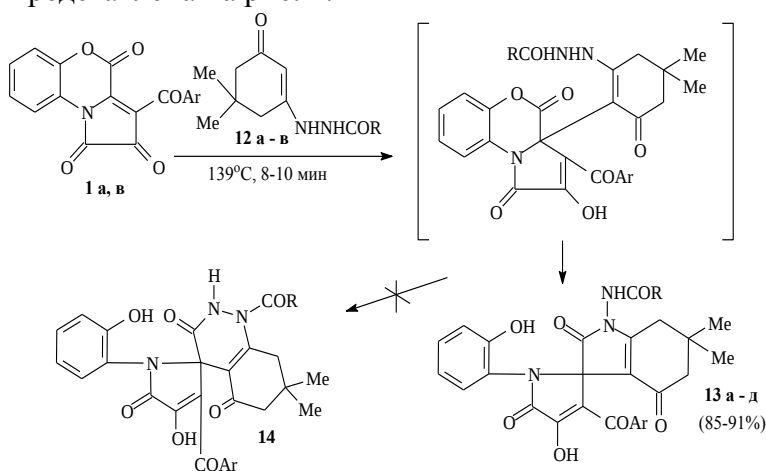
Рис. 3. Молекулярная структура соединения (**11а**)



Исследование противомикробного действия соединений (**11е**, **11н**) проводили на грамположительных микроорганизмах *Staphylococcus aureus*, штаммы 906, 6538Р методом двукратных серийных разведений в соответствии с методикой изучения противомикробного действия препаратов [2].

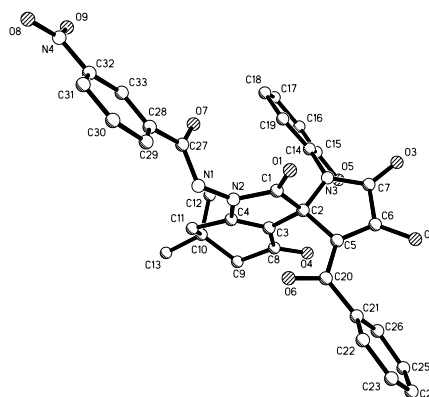
Номер соединения	МИК, мкг/мл	
	Минимальная бактериостатическая концентрация	Минимальная бактерицидная концентрация
11е	500,0	-
11н	125,0	250,0
Фенилсалицилат	750,0	2000,0

Пирролобензоксазинтрионы (**1а,в**) взаимодействуют с замещенными циклическими энгидразами (**12а-в**) по схеме атаки β-СН и NH группами енаминофрагмента соединений (**12а-в**) атома углерода в положении 3а и лактонной карбонильной группы бензоксазинонового цикла и его расщепления по связи C⁴-O⁵ с образованием индол-3-спиро-2'-пирролов (**13а-д**), структура которых подтверждена РСА. Геометрия молекулы соединения (**13д**) представлена на рис. 4.



12: R = C₆H₄OH-*o* (**а**), R = C₆H₄NH₂-*o* (**б**), R = C₆H₄NO₂-*m* (**в**) **13:** Ar = Ph, R = C₆H₄OH-*o* (**а**), Ar = C₆H₄Br-*n*, R = C₆H₄OH-*o* (**б**), Ar = Ph, R = C₆H₄NH₂-*o* (**в**), Ar = C₆H₄Br-*n*, R = C₆H₄NH₂-*o* (**г**), Ar = Ph, R = C₆H₄NO₂-*m* (**д**).

Рис. 4. Молекулярная структура соединения (**13д**)



Замыкание ожидаемого нами пиридазинонового цикла и образование соединений (**14**) не происходит, по-видимому, вследствие меньшей нуклеофильности группы NH бензоиламидного фрагмента по сравнению с группой NH енаминофрагмента в енгидразинокетонах (**12а-в**).

Все синтезированные спиро-соединения – светло-желтые высокоплавкие кристаллические вещества, труднорастворимые в обычных органических растворителях, легко растворимые в ДМФА и ДМСО, нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольного и фенольного гидроксильных со спиртовым раствором хлорида железа (III).

Литература

1. Radell Z.O., Selitto J.J. // Arch. Inter. Pharmac. Et ther. 1957. Vol. 11. № 4. S. 409 -419
2. Г.Н. Першин, Методы экспериментальной химиотерапии. М., 1971. С.100,109-117.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 07-03-96036, 08-03-01032).

Пермский государственный университет, Пермь, koh2@psu.ru

Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка

П.С. Романов, Фам Тхи Хонг Зуен, М.Ю. Крысин, Х.С. Шихалиев

СИНТЕЗ 2-ГЕТЕРИЛ-5-АРИЛ-3,4,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОПИРИДО[2,3-D]ПИРИМИДИН-4,7-ДИОНОВ НА ОСНОВЕ 6-АМИНОПИРИМИДИН-4-ОНОВ

Аминопиримидиновый фрагмент часто встречается в природных объектах, например, он входит в состав некоторых нуклеозидов, коферментов. Особый интерес представляют фолиевая кислота и ее структурные аналоги. В последнее время синтезировано значительное количество подобных производных, ингибирующих фолат-зависимые ферменты и проявляющих разнообразное фармакологическое действие. С другой стороны, аминопиримидины могут рассматриваться как гетероциклические енамины, что обуславливает их применение для построения конденсированных азаетероциклических структур. Например, получены различные пиримидопиридины, пиримидохинолоны и инденопиридопиримидины [1-6].

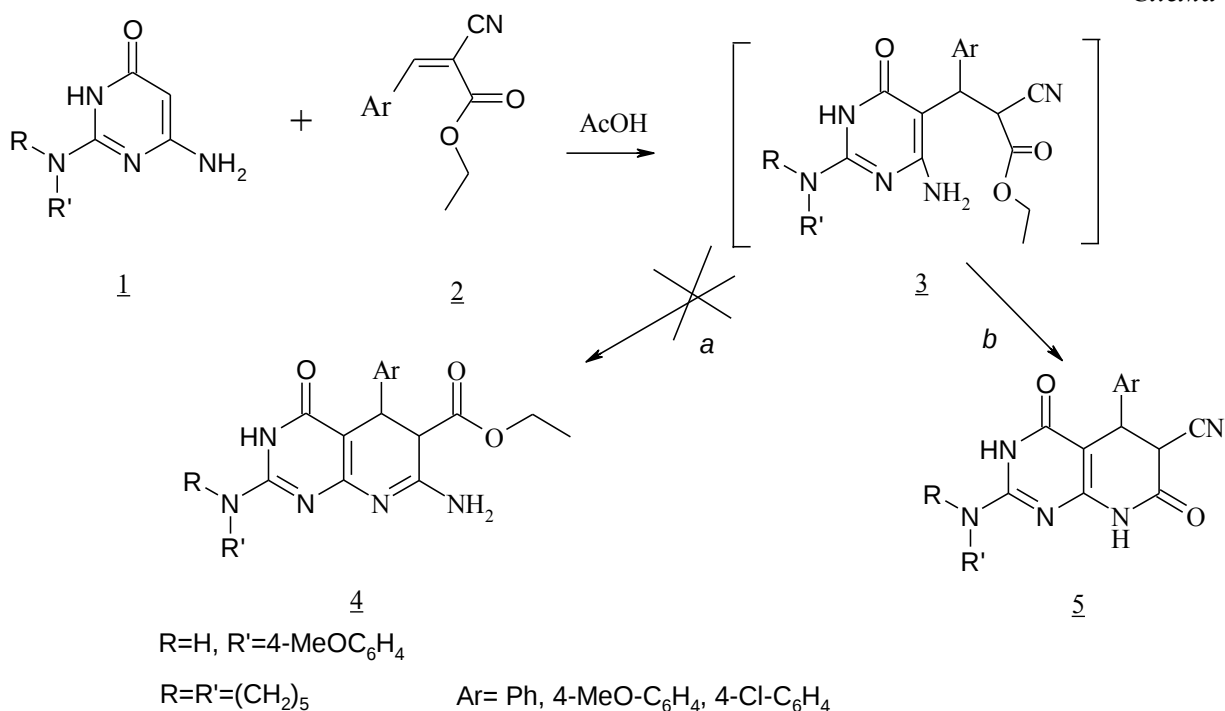
Ранее нами показана [7-9] возможность построения инденопиридопиримидинов и пиримидохинолинов на основе 6-аминопиримидинов и арилиденовых производных циклических дикетонов.

С целью структурной диверсификации полициклических деазаптериридиновых систем нами исследовано взаимодействие этиловых эфиров 2-арилметилениауксусных кислот **2** с 2-гетерил-6-аминопиримидин-4-онами **1**, содержащих енаминокарбонильный фрагмент. Синтез проводили при кипячении реагентов в уксусной кислоте. Использование данного растворителя обусловлено хорошей растворимостью **1** и малой растворимостью продуктов, а также хорошими выходами и гладким протеканием реакции.

При образовании целевых соединений 2-гетерил-4,7-диокси-5-арил-3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрилов **5** первоначально протекает взаимодействие 2-илиденпроизводных эфиров цианоксусной кислоты **2** с полинуклеофилом **1**, приводящее к промежуточному продукту **3** (схема 1), который выделить не удалось. Предположительно при этом происходит присоединение по Михаэлю аминопиримидинона **1** с участием нуклеофильного C⁵ атома углерода к активированной двойной связи в **2**.

Дальнейшая внутримолекулярная циклоконденсация может идти по нескольким направлениям. В интермедиате **3** имеется два электрофильных центра, с участием которых могут образовываться целевые замещенные пиридопиримидиноны **4** или **5**. Если циклизация **3** протекает за счет нитрильной группы (путь *a*) то должны образовываться структуры **4**. Однако нами показано, что конденсация **3** происходит с отщеплением молекулы этилового спирта (путь *b*), что приводит к соответствующим соединениям **5**. Это подтверждается наличием в спектрах ЯМР ¹H продуктов синглета NH-протона пиридинового фрагмента в области 10,5 м.д., а также отсутствием сигналов этоксикарбонильной и аминогрупп. В ИК-спектрах пиридопиримидинов **5** имеются характеристические полосы поглощения нитрильной группы около 2250 см⁻¹.

Схема 1



Свойства полученных соединений **5** представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

№	R	R'	Ar	Брутто формула	Содержание %			Выход, %	T _{пл} °C
					Вычислено/найдено				
					C	H	N		
5.1	H	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O ₃	<u>65.11</u> 65.1	<u>4.42</u> 4.5	<u>18.08</u> 18.1	72	>250
5.2	H	4-MeO-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₄	<u>63.30</u> 63.3	<u>4.59</u> 4.7	<u>16.78</u> 16.8	76	>250
5.3	H	4-MeO-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	C ₂₁ H ₁₆ ClN ₅ O ₃	<u>59.79</u> 59.8	<u>3.82</u> 3.9	<u>16.60</u> 16.7	83	>250
5.4	R=R'=(CH ₂) ₅		Ph	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₂	<u>65.32</u> 65.2	<u>5.48</u> 5.5	<u>20.04</u> 20.1	70	>250
5.5	R=R'=(CH ₂) ₅		4-MeO-C ₆ H ₄	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₃	<u>63.31</u> 63.3	<u>5.58</u> 5.7	<u>18.46</u> 16.5	71	>250
5.6	R=R'=(CH ₂) ₅		4-Cl-C ₆ H ₄	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₅ O ₂	<u>59.45</u> 59.5	<u>4.73</u> 4.8	<u>18.25</u> 18.3	77	>250

Таблица 2

№	ПМР, δ, м.д.
5.1	3,70 с (3H, OMe); 3,54 д (1H, СН-пирид.); 4,84 д (1H, СН-пирид.); 6,87 д (2H, аром.); 6,89 д (2H, аром.); 7,54-7,75 м (5H, аром.); 8,69 с (1H, NH); 10,58 с (1H, NH-пирид.); 10,98 с (1H, пирим.)
5.2	3,72 с (3H, OMe); 3,74 с (3H, OMe); 3,34 д (1H, СН-пирид.); 4,94 д (1H, СН-пирид.); 6,87 д (2H, аром.); 6,89 д (2H, аром.); 7,10 д (2H, аром.); 7,54 д (2H, аром.); 8,69 с (1H, NH); 10,58 с (1H, NH-пирид.); 10,98 с (1H, пирим.)
5.3	3,75 с (3H, OMe); 3,37 д (1H, СН-пирид.); 5,01 д (1H, СН-пирид.); 6,85 д (2H, аром.); 6,87 д (2H, аром.); 7,17 д (2H, аром.); 7,52 д (2H, аром.); 8,72 с (1H, NH); 10,62 с (1H, NH-пирид.); 10,90 с (1H, пирим.)
5.4	1,66-1,75 м (6H, пиперед); 3,62-3,70 м (4H, пиперед); 4,44 д (1H, СН-пирид.); 4,82 д (1H, СН-пирид.); 7,32-7,62 м (5H, аром.); 10,60 с (1H, NH-пирид.); 10,95 с (1H, пирим.)
5.5	1,66-1,75 м (6H, пиперед); 3,62-3,70 м (4H, пиперед); 3,72 с (3H, OMe); 4,37 д (1H, СН-пирид.); 4,73 д (1H, СН-пирид.); 6,87 д (2H, аром.); 7,10 д (2H, аром.); 8,69 с (1H, NH); 10,48 с (1H, NH-пирид.); 10,99 с (1H, пирим.)
5.6	1,66-1,75 м (6H, пиперед); 3,62-3,70 м (4H, пиперед); 4,37 д (1H, СН-пирид.); 4,73 д (1H, СН-пирид.); 6,87 д (2H, аром.); 7,10 д (2H, аром.); 8,57 с (1H, NH); 10,52 с (1H, NH-пирид.); 10,96 с (1H, пирим.)

Соединения **5** бежевого цвета были выделены с выходами 70-80 % и охарактеризованы по T_{пл} и методом ПМР.

Существенного влияния заместителей на характер протекания реакции обнаружено не было. Расчет КССВ не проводился.

Экспериментальная часть.

Спектры ПМР были сняты на спектрометре Bruker AC-300 (300 МГц) в ДМСО- D_6 , внутренний стандарт – ТМС. Контроль индивидуальности реагентов и полученных веществ, а также за ходом протекания реакции осуществлялся на пластинках Silufol UV-254. Элюент – хлороформ, проявление хроматограмм в парах йода, аммиака или УФ-свете.

Очистка и абсолютирование растворителей проводилась в соответствии с [10].

Синтез 6-амино-2-гетерил-пиримидин-4(3Н)-онов 1 [11]. К раствору метилата натрия (0,33 моль) в абсолютном метаноле добавляют порциями сернокислую соль замещенного гуанидина (0,1 моль) и этиловый эфир цианоуксусной кислоты (0,11 моль). Смесь кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 6 часов. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в минимальном количестве горячей воды, подкисляют соляной кислотой до нейтральной реакции среды. Осадок аминопиримидина 1 фильтруют, промывают водой, спиртом. Выход 80%. **Синтез этиловых эфиров 2-арилиденцианоуксусных кислот 2 [12].** В стакане на 50 мл в изопропиловом спирте растворяют эквимольные количества (0,1 моль) ароматического альдегида и этилового эфира цианоуксусной кислоты. К раствору добавляют при перемешивании 2-3 капли пиперидина. Выпавшие через 15-30 минут кристаллы отфильтровывают, промывают спиртом, петролевым эфиром. Выход 95%. **Синтез 2-гетерил-4,7-диокси-5-арил-3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-карбонитрилов 5.** Смесь эквимольных количеств (по 0,05 моль) 6-амино-2-гетерил-пиримидин-4(3Н)-она, этилового эфира 2-арилиденцианоуксусной кислоты и 5-7 мл уксусной кислоты нагревают с обратным холодильником в течении 2 часов. После охлаждения выпавший осадок фильтруют и перекристаллизовывают из пропанола-2.

Литература

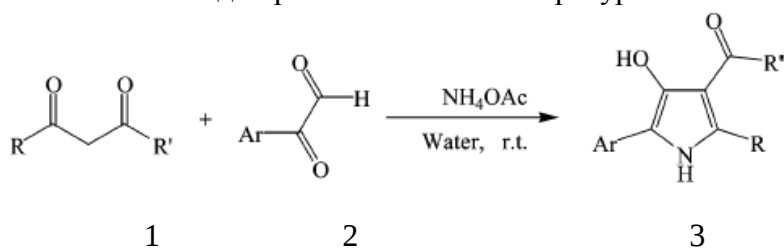
1. Yoneda F., Fukazawa S., Nishigaki S. J. Chem Soc. Chem Comm. 1971. P. 83.
2. Gangjee A., K. Ohemeng K.A., J Heterocycl. Chem. 1987. V. 24. P. 123.
3. Bagley M.C.[et al.] // Synlett. 2001. №10. P.1523-1526
4. Пелчер. Ю.Э. ХГС. 1967. Сб 1. С. 174-180.
5. Москвин А.В.[и др.] //ЖОрХ. 2004. Т.40. Вып.2. С.167-183.
6. Hisham A. [et al.]// J.Chem.Res. 1999. № 5. P.678-679.
7. Романов П.С., Петров В.В., Крысин М.Ю., Шихалиев Х.С.// Вестник ВГУ. 2007. №1. С 49-50.
8. Романов П.С., Петров В.В., Крысин М.Ю., Шихалиев Х.С. // Вестник ВГУ. 2007. №1. С 51-53.
9. Романов П.С., Петров В.В., Шихалиев Х.С., Крысин М.Ю. Межвузовский сборник научных трудов. «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов 2007. С. 141-142.
10. Гордон А., Форд П. Спутник химика: Справочник / А. Гордон. М: Мир, 1976. С. 208-216.
11. Мэррей Д.А., Уильямс В.В. Синтезы органических соединений с изотопами углерода. М.: Иностранная литература, 1962. Ч.2. С. 174.
12. Синтезы органических препаратов. М.: Иностранная литература, 1949. Сб.1. С. 442.

ЭКОЛОГИЧЕСКИ ЧИСТЫЕ МНОГОКОМПОНЕНТНЫЕ СИНТЕЗЫ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Известно, что вода является невосполняемым растворителем и реагентом для различных биохимических трансформаций, которые проходят в живых организмах с высочайшей селективностью и эффективностью. В последнее время в синтетической органической химии, как правило, не использовали воду в качестве растворителя из-за плохой растворимости и в некоторых случаях неустойчивости органических реагентов в водных средах. Сегодня установлено, что реакции в смешанных водно-органических растворах (в двухфазных системах) часто дают лучшие результаты, чем в органических растворителях, и при этом нерастворимость конечных продуктов способствует их выделению. Мечта химиков-органиков – проводить все реакции в воде и не только тогда, когда вода является реагентом. Действительно, вода несравнимо дешевле органических растворителей, при этом выделение продуктов реакции становится более удобным и дешевым, а сама реакция экологически чистой и экономически выгодной.

В последнее десятилетие главным научным разделом в изучении химии и химической технологии стала так называемая “зеленая” химия, из двенадцати принципов которой два – это обязательный дизайн энергетической эффективности и использование мягких растворителей. В 2006 и в 2007 годах опубликованы последние обзорные работы по использованию микроволнового облучения в органическом синтезе [1] и микроволновые синтезы в воде, как растворителе [2]. Комбинация использования воды с микроволновым облучением, как эффективным методом нагревания, для химических трансформаций обсуждается в этих работах. Мы здесь приводим несколько совсем новых работ по использованию тех или иных принципов “зеленой” химии в синтезе гетероциклов на основе карбонильных соединений.

В работе [3] синтезировано 28 тетразамещенных пиррол-4-олов новой трехкомпонентной конденсацией арилглиоксали с β -дикарбонильными соединениями и избытком ацетата аммония в воде при комнатной температуре:

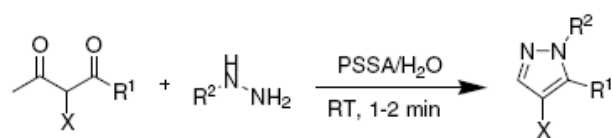


R = Me, n-Pr, Ph;

R' = Me, Et, Ph, MeO, Eto, iPrO

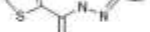
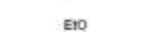
Необходимые глиоксали 2 получены из коммерчески доступных ацетофенонов с Ar = Ph, p-Cl-C₆H₄, p-Br-C₆H₄, p-F-C₆H₄, p-CH₃O-C₆H₄, p-Ph-C₆H₄.

Американские авторы, представляющие агенство защиты окружающей среды США [4], предлагают эффективный “зеленый” путь к синтезу пиразолов и диазепинов, являющихся главным фрагментом ряда биологически активных соединений и лекарственных препаратов, включая такие блокбастеры, как церебрекс и виагра. Схемы этих реакций не новые, новыми являются условия: на относительно дешевой подложке (полистиролсульфоновая кислота), в воде, при комнатной температуре, время реакции 1 - 2 минуты.

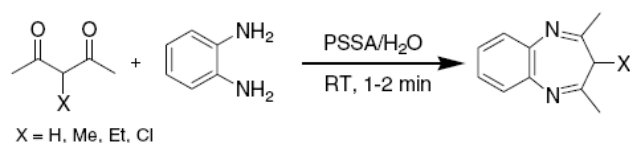


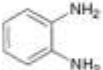
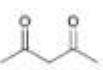
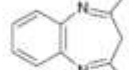
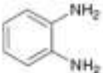
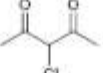
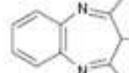
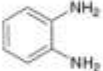
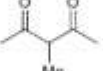
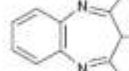
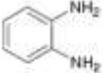
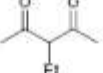
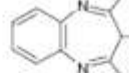
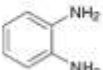
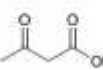
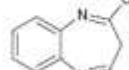
$\text{R}^1 = \text{Me, OEt}$
 $\text{R}^2 = \text{Ph, 4-ClPh, COPh}$
 $\text{CO-furyl, CO-thienyl}$
 $\text{X} = \text{H, Et, Cl}$

Entry	Hydrazine/hydrazide	Diketone	Product	Yield ^b (%)
1				92
2				75
3				82
4				85
5				72
6				80
7				90
8				78
9				90
10				92
11				85
12				88
13				91
14				85

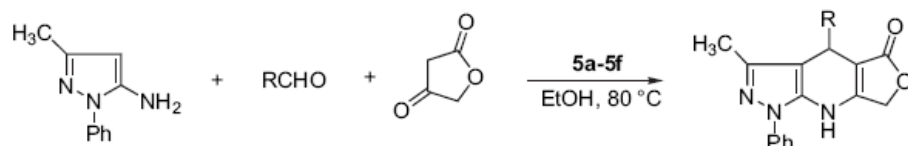
15				90
16				85
17				80

По известному методу получены и диазепины с выходами 85-90%:



Entry	Diamine	Diketone	Product	Yield ^b (%)
1				90
2				85
3				86
4				88
5				NR

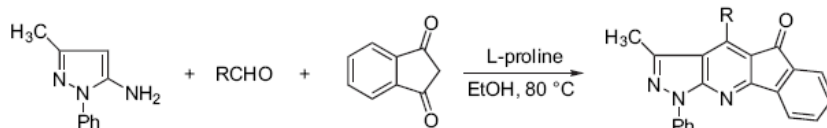
Эффективная трехкомпонентная конденсация с выходом к конденсированным потенциально биологически активным дигидрофуropyридопиразолы предложена в работе [5]:



Смесь аминопиридина, альдегида, тетрановой кислоты (лактон β -кето- γ -гидроксимасляной кислоты) и пролина (с предварительным исследованием по подбору оптимального катализатора и выбором в качестве такового) при кипячении с обратным холодильником в этиловом спирте в течение нескольких часов дает эти не описанные ранее гетероциклы с выходами до 97%:

Product	R	Reaction time (h)	Isolated yield (%)
4a	4-CH ₃ C ₆ H ₄	1.5	96
4b	4-BrC ₆ H ₄	1	90
4c	4-OHC ₆ H ₄	1	97
4d	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	1	94
4e	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	1.5	95
4f	4-ClC ₆ H ₄	1	96
4g	4-FC ₆ H ₄	1	97
4h	3-ClC ₆ H ₄	1.5	97
4i	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1.5	96
4j	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	1.5	91
4k	2-ClC ₆ H ₄	1	93
4l	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	1.5	92
4m	Thiophen-2-yl	2	94
4n	Pyridin-3-yl	2	94
4o	CH ₃ (CH ₂) ₂	3	61 ^a
4p	CH ₃ CH ₂	3	59 ^a

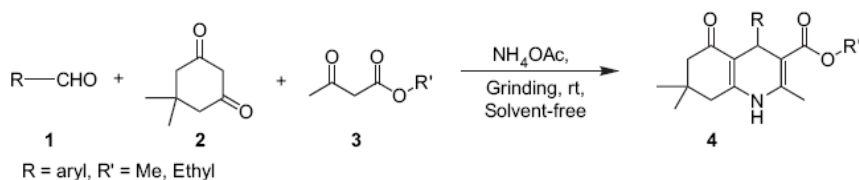
Замена тетроновой кислоты на 1,3-индандион приводит к инденопиридопиразолам :



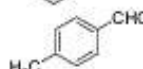
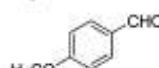
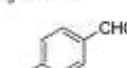
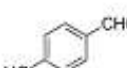
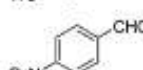
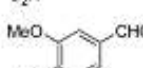
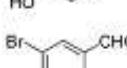
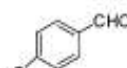
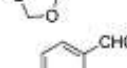
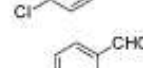
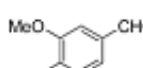
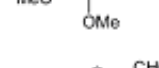
7

Product	R	Reaction time (h)	Isolated yield (%)
7a	4-ClC ₆ H ₄	0.5	90
7b	4-FC ₆ H ₄	0.5	95
7c	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	0.5	93
7d	4-OHC ₆ H ₄	0.5	92
7e	4-CH ₃ C ₆ H ₄	0.5	96
7f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	0.5	97
7g	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	0.5	91
7h	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	0.5	95
7i	Thiophen-2-yl	1	94
7j	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	1	95
7k	4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	1	92
7l	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	0.5	93
7m	2-NO ₂ C ₆ H ₄	0.5	91
7n	Pyridin-3-yl	0.5	92
7o	4-BrC ₆ H ₄	0.5	92
7p	CH ₃ (CH ₂) ₂	2	85
7q	CH ₃ CH ₂	2	87

Четырехкомпонентная конденсация предлагается в работе [6] для простого и эффективного метода синтеза полигидрохинолиновых производных по Ганчу в мягких условиях:



Смешиваются димедон, ароматический альдегид, эфир кетокислоты, избыток ацетата аммония и в отсутствие растворителя при комнатной температуре с выходами 80 – 95% получают гетероциклы, потенциально обладающими широким спектром биологического действия:

Entry	R	R'	Product	Time (min)	Yield (%)	Melting point (°C)	
						Observed	Reported
1		Et	4a	15	95	203–204	202–203 ¹¹
2		Et	4b	15	93	209–211	208–210 ^{5a}
3		Et	4c	15	92	258–259	260–261 ¹¹
4		Et	4d	15	93	255–257	257–259 ¹¹
5		Et	4e	15	95	250–251	245–246 ^{5a}
6		Et	4f	30	83	228–230	232–234 ¹¹
7		Et	4g	12	88	245–246	242–244 ^{5a}
8		Et	4h	20	80	231–233	235–237 ^{5a}
9		Et	4i	15	90	234–236	235 ¹¹
10		Et	4j	25	80	241–244	238–240 ¹¹
11		Et	4k	25	83	252–255	248–250 ¹¹
12		Et	4l	20	92	243–245	251–253 ^{5a}
13		Me	4m	15	95	221–222	222–223
14		Me	4n	15	87	283–285	>280 ¹³
15		Me	4o	30	81	213–215	216–217
16		Et	4p	45	56	144–146	147–148 ¹¹
17		Me	4q	20	88	203–206	198–199 ^{5a}
18		Me	4r	20	85	256–258	257–258 ^{5a}

В работе [7] предложено первое сообщение об использовании воды, как растворителя, для синтеза алкил- или арил-14Н-добензоксантиновых производных. Нафтол и альдегид, нанесенные на дешевый катализатор $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$, помещаются в воду и, несмотря на их низкую растворимость в воде, синтез проходит с выходами 80 – 90%.

Entry	Solvent	Yield (%) ^b	Time (h)
1	EtOH	35	24
2	MeOH	40	24
3	CH ₂ Cl ₂	Trace	24
4	CHCl ₃	Trace	24
5	CH ₃ CN	20	24
6	PhCH ₃	Trace	24
7	ClCH ₂ CH ₂ Cl	20	24
8	H ₂ O	90	4
9	— ^a	60	12

Таким образом, все эти немногочисленные работы 2008 года предлагают для проведения синтезов гетероциклов на основе карбонильных соединений различные принципы экологически чистых реакций: использовать в качестве растворителя нетоксичную и дешевую воду, либо проводить синтез вообще в отсутствие растворителя. Экспериментальная простота, легкое выделение продуктов реакции, мягкие условия реакций, часто короткое реакционное время, иногда достаточна комнатная температура, хорошие выходы, совместимость различных функциональных групп в исходных соединениях этих многокомпонентных трансформаций – все это должно привлечь внимание химиков-гетероциклистов.

Литература

1. Романова Н.Н., Гравис А.Г., Зык Н.В. // Успехи химии.2005.Т.74.С.1059-1105.
2. Dallinger D., Kappe C.O. // Chem.Rev.2007.V.107.P.2563-2591.
3. Khalili B., Jajarmi P., Eftekhari-Sis B., Hashemi M.M. // J.Org.Chem.2008.V.73.P.2090-2095.
4. Polshettiwar V., Varma R.S. // Tetrahedron Lett.2008.V.49.P.397–400.
5. Shi C.-L., Shi D.-Q., Kim S.H., Huang Z.-B., Ji S.-J., Ji M. // Tetrahedron.2008.V.64. P.2425-2432.
6. Kumar S., Sharma P., Kapoor K.K., Hundal M.S. // Tetrahedron.2008.V.64.P.536-542.
7. Dabiri M., Baghbanzadeh M., Nikcheg M.S., Arzroomchilar E. // Bioorg.&Med.Chem. Lett.2008.V.18.P.436–438.

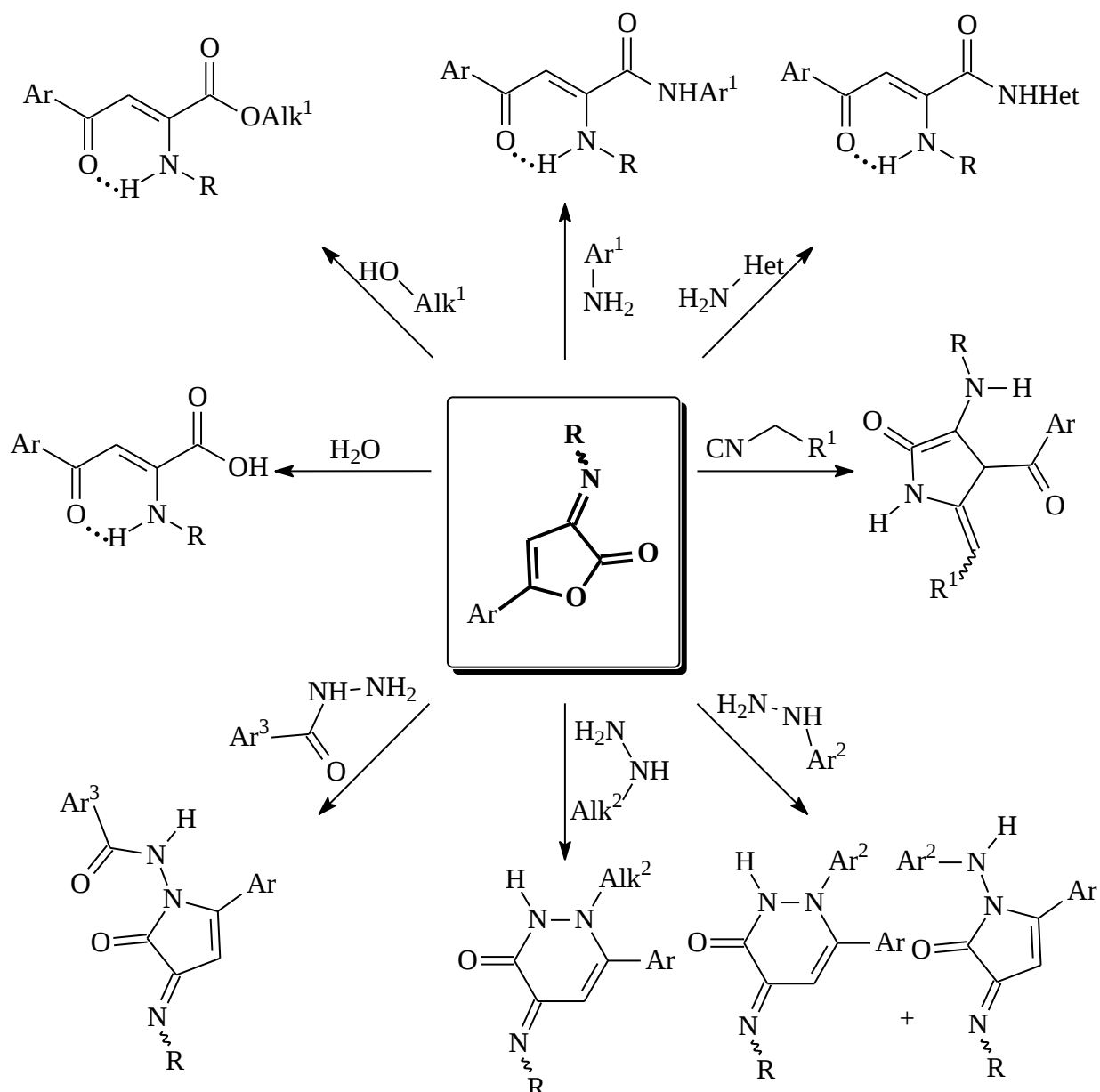
Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова

Химический факультет, Москва, Россия, romanova@org.chem.msu.ru

А.Е. Рубцов, О.А. Быстрицкая, Н.В. Кутковая, Р.Р. Махмудов, Т.Ф.Одегова,
В.В. Залесов

5-АРИЛ-3-ИМИНО-3Н-ФУРАН-2-ОНЫ КАК СИНТОНЫ ДЛЯ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.

Одной из фундаментальных задач препаративной органической химии является синтез новых соединений, имеющих практическое применение в качестве биологически активных веществ или структурных блоков для построения новых соединений. С этой точки зрения значительный интерес представляют 5-арил-3-имино-3Н-фуран-2-оны [1].



Наличие в молекулах 3-имино-3Н-фуран-2-онов нескольких электронодефицитных атомов приводит к возможности образования в реакциях их дециклизации и рециклизации с моно- и бинуклеофилами разнообразных ациклических и гетероциклических соединений. Возможность варьирования заместителей в иминофункции и в гетероцикле еще более увеличивают их препаративную ценность.

Большинство продуктов превращений 3-имино-3Н-фуран-2-онов было подвергнуто биологическому скринингу, в результате которого были выявлены вещества, обладающие биологической активностью, сравнимой или превышающей таковую у препаратов сравнения, используемых в медицине.

Литература

1. Залесов В.В., Рубцов А.Е. // ХГС. 2004. № 2. С. 163-186.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №08-03-00488а).

ГОУВПО Пермский государственный университет, Пермь, E-mail: Alekhsandr.rubtsov@psu.ru

ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ филиал «Пермское НПО «Биомед», Пермь

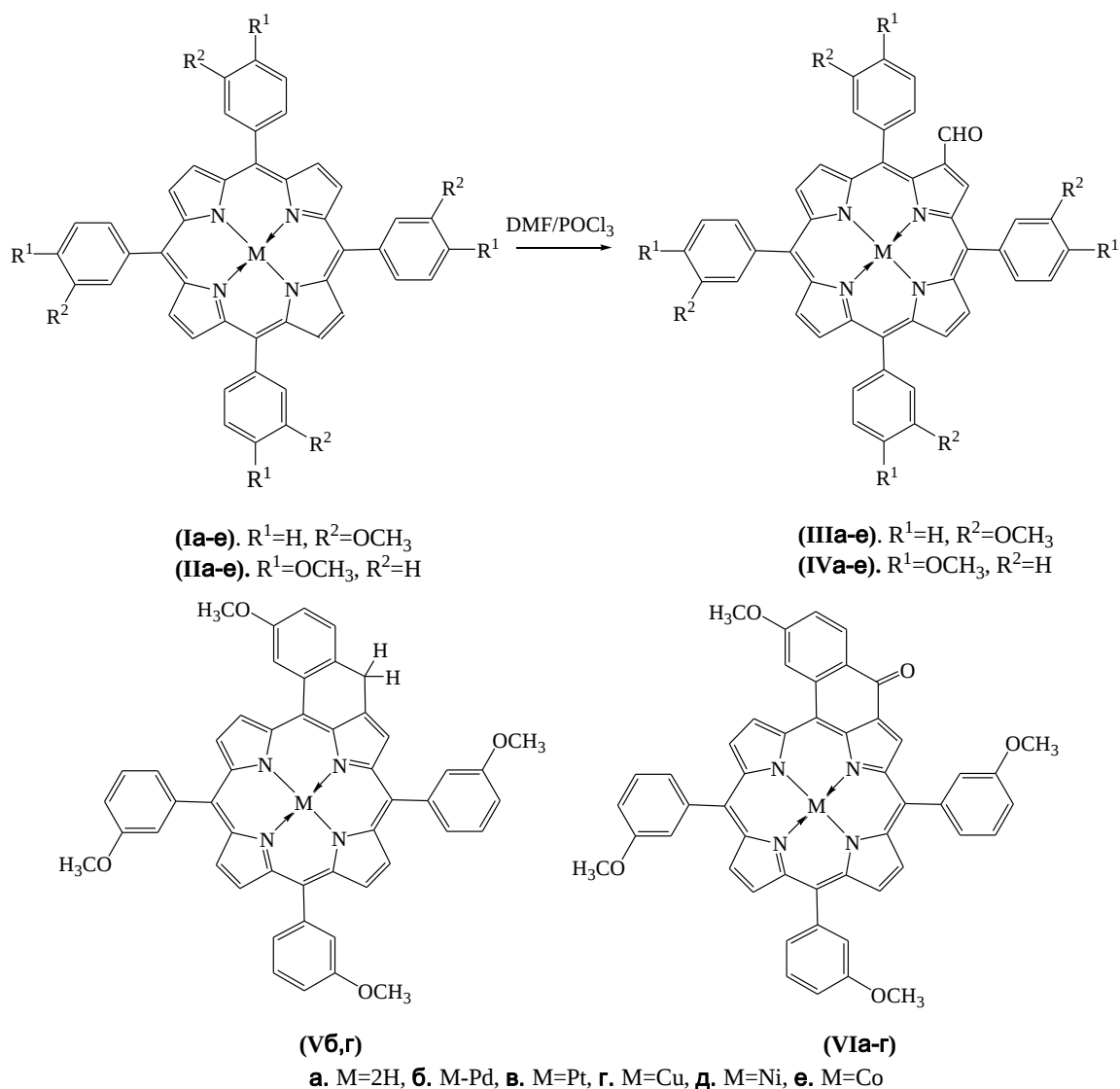
ГОУВПО Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ФОРМИЛПРОИЗВОДНЫХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ ИЗОМЕРНЫХ ТЕТРААНИЗИЛПОРФИРИНОВ

Платиновые и палладиевые комплексы порфиринов широко используются в аналитической биохимии в качестве люминесцентных меток в иммуноанализе [1]. Метод, благодаря своей уникальной специфичности, применяется для определения различных биологически активных соединений, включая белки, полисахариды, гормоны, антибиотики, лекарства и др. При иммунофлуоресцентном методе регистрация осуществляется за счет флуоресцентной метки, в качестве которой могут быть использованы Pt- и Pd-комплексы порфиринов, предварительно введенные в состав индикаторной молекулы антитела. Для присоединения молекулы металлопорфирина к белку может быть использована формильная и другие функциональные группы [2].

Ранее нами был осуществлен синтез платинового комплекса β -формил-тетра-*мезо*-(*para*-метоксикарбонилфенил)порфирина [3]. Однако этот комплекс получался со сравнительно низким выходом (29%) и был плохо растворим в большинстве органических растворителей. В настоящей работе нами были взяты тетра-*мезо*-фенилпорфирины (ТФП), содержащие в *мета*- и *пара*-положениях фенильного кольца метоксильные группы. Можно было ожидать, что подобные комплексы будут иметь лучшую растворимость в органических растворителях наиболее часто применяемых в химии порфиринов. Наряду с Pt- и Pd-производными также была исследована реакционная способность при формилировании по Вильсмейеру комплексов порфиринов с другими металлами (Co, Cu и Ni). При этом особое внимание было уделено как стабильности полученных формилпроизводных, так и изучению влияния метоксильной группы в фенильном радикале на возможные последующие превращения.

Формилирование изомеров (I6)–(Ie) и (II6)–(IIe) проводили в кипящем хлороформе, добавляя комплекс Вильсмейера, полученный взаимодействием равных объемов диметилформамида и оксохлорида фосфора при 0°C (схема). Далее металлокомплексы β -формилпорфиринов (III6)–(IIIe) и (IV6)–(IVe) подвергали хроматографической очистке. Оказалось, что выходы *мета*-изомеров формилпроизводных (III6)–(IIIe) значительно ниже, чем *пара*-изомеров (IV6)–(IVe) (таблица). Снижение выхода можно объяснить образованием побочных циклических продуктов. Нами было показано, что индивидуальный медный комплекс (IIIr) при хранении превращался в продукты циклизации (VIr) и (VIr). Структура этих соединений подтверждена данными масс-спектров: m/z $[M]^+$ 806.1 и 821.2 соответственно. Электронные спектры поглощения (таблица) формилпроизводных и продуктов циклизации аналогичны спектральным характеристикам, приведенным в литературе [4].



Никелевый комплекс (**IIIд**) оказался более устойчивым, однако в масс-спектре присутствуют в небольшом количестве пики, соответствующие массам продуктов циклизации. Кобальтовый комплекс (**IIIе**) был стабильным и не превращался в циклические производные, а *para*-изомер (**IVе**) претерпевал внутримолекулярную циклизацию до (**VIе**) с m/z $[M]^+$ 817.9. Соединение (**VIе**) имеет темно-зеленый цвет, меньшую подвижность при ТСХ по сравнению с металлокомплексом формилзамещенного порфирина (**IVе**) и значительный батохромный сдвиг в электронном спектре поглощения (~50 нм) относительно соединения (**IVе**). Pd-комплекс (**IIIб**) удалось выделить в индивидуальном виде, используя в качестве элюента при хроматографической очистке хлористый метилен. Если же использовать нестабилизированный этанолом хлороформ, то соединение (**IIIб**) во время очистки превращалось в два продукта циклизации (**Vб**) и (**VIб**) в соотношении 3 : 2. Раствор соединения (**IIIб**) при стоянии на свету постепенно изменял окраску на бурую, а соединение (**Vб**) в растворе хлороформа за несколько дней превращалось в кетон (**VIб**).

Pt-комплекс (**IIIв**) не претерпевал изменений даже при его обработке TsOH и хлоранилом [4] в смеси хлороформ–бензол (100: 1), что свидетельствует о его наименьшей реакционной способности. Направленный синтез Pt-комплекса (**VIв**) мы проводили, исходя из Cu-комплекса (**VIг**). Удаление меди смесью TFA–H₂SO₄ (6 : 1) приводило к образованию свободного основания – вердина (**VIа**). Введение платины осуществляли с выходом 66.5% действием на соединение (**VIа**) *цис*-бис(бензонитрил)дихлорплатины в бензонитриле [5].

Выходы и электронные спектры формилпорфиринов

Соединение	Обозначение	В-полоса, нм	Q-полосы, нм	Выход, %
Pd(II)-СНО-ТФП(<i>m</i> -ОСН ₃) ₄	IIIб	430	534, 573	49.8
3,2'-метилеи-Pd(II)-ТФП(<i>m</i> -ОСН ₃) ₄	Vб	437	550, 587	13.2
3,2'-карбонил-Pd(II)-ТФП(<i>m</i> -ОСН ₃) ₄	VIб	459	625	10.1
Pd(II)-СНО-ТФП(<i>n</i> -ОСН ₃) ₄	IVб	431	537, 575	77.4
Pt(II)-СНО-ТФП(<i>m</i> -ОСН ₃) ₄	IIIв	415	518, 559	37.0
3,2'-карбонил-Pt(II)-ТФП(<i>m</i> -ОСН ₃) ₄	VIв	449	610	66.5
Pt(II)-СНО-ТФП(<i>n</i> -ОСН ₃) ₄	IVв	420	522, 560	77.6
Cu(II)-СНО-ТФП(<i>m</i> -ОСН ₃) ₄	IIIг	429	551, 592	39.7
3,2'-Карбонил-Cu(II)-ТФП(<i>m</i> -ОСН ₃) ₄	VIг	434	568, 609	-*
3,2'-Метилеи-Cu(II)-ТФП(<i>m</i> -ОСН ₃) ₄	Vг	461	646	-*
Cu(II)-СНО-ТФП(<i>n</i> -ОСН ₃) ₄	IVг	432	553, 596	76
Ni(II)-СНО-ТФП(<i>m</i> -ОСН ₃) ₄	IIIд	430	541, 582	24.4
Ni(II)-СНО-ТФП(<i>n</i> -ОСН ₃) ₄	IVд	435	545, 585	92
Co(II)-СНО-ТФП(<i>m</i> -ОСН ₃) ₄	IIIе	424	541, 580	33.5
Co(II)-СНО-ТФП(<i>n</i> -ОСН ₃) ₄	IVе	426	546, 586	42

* Не определен.

Следует отметить значительно меньшую растворимость в органических растворителях формилпроизводных *пара*-изомеров (IVб)–(IVе) по сравнению с аналогичными *мета*-изомерами (IIIб)–(IIIе), что полностью согласуется с литературными данными для ТФП(*n*-ОСН₃)₄. (IIа) [6]. Таким образом, из металлокомплексов формилпорфиринов наиболее удачными для применения в качестве фосфоресцентной метки является устойчивое в кислой среде соединение (IVв), которое можно получить с высоким выходом.

Чистоту полученных Pt-комплексов формилпорфиринов (IIIв) и (IVв) определяли с помощью ВЭЖХ на обращенно-фазовом носителе в системе 10% А–90% В (элюент А: Н₂О; элюент В: ацетон–ацетонитрил, 6 : 4). Оба вещества являются достаточно чистыми и содержание примесей в них не превышает 2–3%. Изомеры резко различаются по времени удерживания: для (IIIв) – 140 с, а для (IVв) – 300 с, что свидетельствует о значительном влиянии положения метоксильных групп на амфифильность изучаемых порфиринов.

В электронных спектрах поглощения всех металлокомплексов формилпорфиринов наблюдается bathochromic shift на 12–15 нм по сравнению с исходными соединениями (Iб)–(Iе) и (IIб)–(IIе), а в ИК-спектрах присутствуют полосы валентных колебаний С=О ~ 1660–1670 см⁻¹, характерных для вердинов ~1645–1650 см⁻¹, что соответствует литературным данным [7].

Эти результаты свидетельствуют о значительном влиянии природы центрального иона металла и положения электронодонорного заместителя в фенильном кольце на способность металлокомплексов формилпорфиринов к внутримолекулярной циклизации, а также на активность металлокомплексов замещенных тетрафенилпорфиринов в условиях реакции Вильсмейера. Если в предыдущих исследованиях внутримолекулярная циклизация наблюдалась преимущественно при демееталлировании комплексов порфиринов в сильноокислой среде, то в этой работе мы обнаружили ее при каталитическом количестве ионов водорода.

Литература

1. Савицкий А.П., Папковский Д.Б., Пономарев Г.В. // ДАН СССР. 1989. Т.304. С.1005-1008.
2. Soini A.E., Yashunsky D.V., Meltova D.V. // J. Porphyrins Phthalocyanines. 2001. V.5. P. 735-741.
3. Румянцева В.Д., Коноваленко Л.И., Нагаева Е.А., Миронов А.Ф. // Биоорганическая химия. 2005. Т. 31. С. 103-107.
4. Ишков Ю.В., Жилина З.И. // ЖОрХ. 1995. Т. 31. С. 136-139.
5. Lee W. W.-S., Wong K.-Y., Li X.-M., Leung Y.-B., Chan C.-S., Chan K.S. // J. Mater. Chem. 1993. V. 3. P. 1031-1035.
6. Березин Б.Д., Ениколопан Н.С. Порфирины: Структура. Свойства. Синтез. М.: Наука 1985. 333 с.
7. Henrick K., Owston P.G., Peters R., Tasker P.A. // Inorg. Chim. Acta. 1980. V. 45. P. L161-L163.

Работа выполнена при финансовой поддержке МНТЦ (проект №3065).

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова,

Москва, vdum@mail.ru

А.В. Рыжаков, Л.Л. Родина, А.А. Николаева

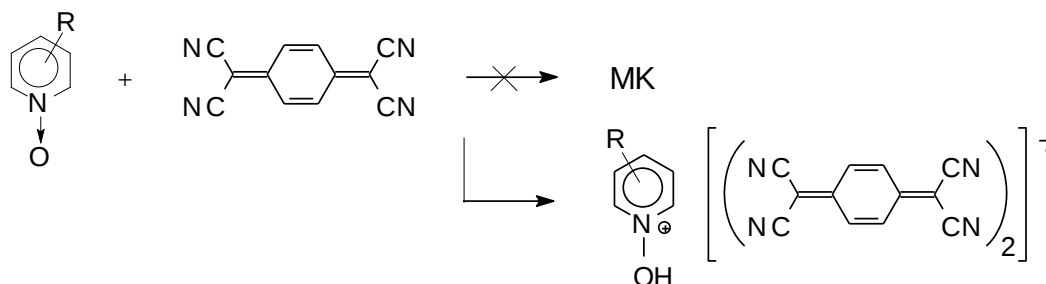
2,2-ДИХЛОР-5,6-ДИЦИАНОБЕНЗОХИНОН КАК КОМПОНЕНТ ИОН-РАДИКАЛЬНЫХ СОЛЕЙ С ВЫСОКОЙ ЭЛЕКТРОПРОВОДИМОСТЬЮ

Открытие сверхпроводящих, металлических, полупроводниковых свойств органических материалов стимулировало интенсивные междисциплинарные исследования [1-3]. Настоящая работа связана, с одной стороны, с синтезом новых ион-радикальных солей (ИРС) на базе ароматических N-оксидов и с участием производных *n*-хинонов. С другой стороны, она посвящена изучению электропроводящих и термоэлектрических свойств этих ион-радикальных солей (ИРС).

Следует подчеркнуть, что до наших работ молекулярные комплексы оксидов азотсодержащих шестичленных гетероциклов упоминались лишь в нескольких работах с противоречивой трактовкой их строения, а ион-радикальные соли этого ряда вообще не были описаны [4].

Одной из задач предпринятого исследования было получение стабильных ИРС не только с потенциально высокими электропроводящими свойствами, но и с хорошими термоэлектрическими свойствами для выявления возможности использования их в качестве компонентов чувствительных термоэлементов.

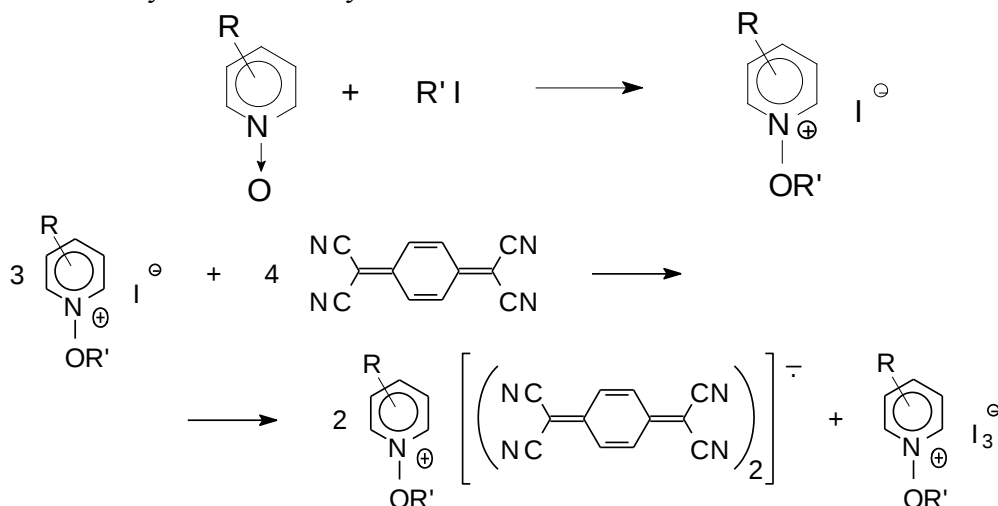
Согласно нашим предварительным исследованиям, различные производные N-оксидов гетероароматического ряда при взаимодействии с 7,7,8,8-тетрацианохинодиметаном [ТЦХМ] образуют не молекулярные комплексы, а продукты более глубокого взаимодействия - ион-радикальные соли.



Показано, что ион-радикальные соли N-алкоксипиридиниев с анионами тетрацианохинодиметана и дихлордицианобензохинона [ДДХ] могут быть получены из соответствующих N-алкоксипиридиний иодидов. В ряду N-оксидов перечисленные производные выделены впервые [5,6,7].

Для подтверждения их структуры нами была синтезирована ИРС 1-гидроксипиридиния и ТЦХМ встречным синтезом из иодида гидроксипиридиния и ТЦХМ. УФ спектры аутентичных образцов полностью совпали. Полученный встречным синтезом продукт был охарактеризован также данными элементного анализа, ИК, ПМР и ЯМР- ^{13}C спектрами [5].

Учитывая, что наличие кислородсодержащих фрагментов в молекулах комплексообразующих веществ может способствовать их потенциальной электропроводимости, мы синтезировали также ряд солей, в которых варьировался заместитель в гетероциклической компоненте, а также анион-радикальный фрагмент. Все ИРС были получены по следующей схеме:



Отметим, что ранее были известны только ИРС неокисленных гетероциклов, которые являются одними из самых высокопроводящих органических соединений.

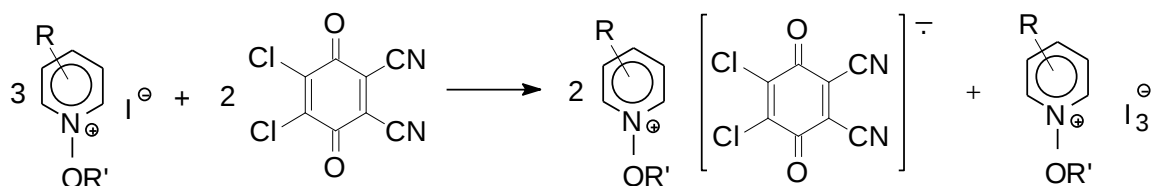
Нами было определено удельное сопротивление синтезированных ИРС и для сравнения - сопротивление ИРС N-бутилхинолиния и ТЦХМ, обладающей наиболее высокой электропроводимостью (240 $\cdot 10$ Ом $\cdot$ см).

Как оказалось, введение метильного заместителя в *пара*-положение пиридинового кольца ведет к незначительному снижению сопротивления, тогда как введение к атому кислорода алкильных заместителей с большим числом углеродных атомов, наоборот, способствует его уменьшению на порядок.

В отличие от известных ион-радикальных солей (ИРС) на основе тетрацианохинодиметана (ТЦХМ) ИРС с участием 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинона (ДДХ) и азотистых гетероциклов до наших работ [О.О. Алексеева, Канд. дисс., СПбГУ] не были

описаны. В то же время ДДХ обладает более ярко выраженными акцепторными свойствами, чем ТЦХМ, и следовало ожидать, что ДДХ должен образовывать более устойчивые ИРС, проявляющие и большую электропроводимость.

Синтез ИРС проводили по следующей схеме, используя в качестве донорного компонента N-оксиды пиридина и их O-алкиламещенные производные:



Эти соли, в отличие от ИРС с участием ТЦХМ, являются простыми солями с соотношением донорного и акцепторного компонентов 1:1. Сравнение расчетных данных для кристаллов ИРС с участием ТЦХМ и ДДХ показало, что они отличаются зарядами на катионах и анионах.

Нами определено удельное сопротивление ИРС, синтезированных из ДДХ и N-алкоксизамещенных пиридинов. Сопоставление полученных данных с данными для ИРС из N-бутилхинолина и ТЦХМ, обладающей наиболее высокой электропроводимостью, показало, что введение алкоксильных заместителей к атому азота гетероцикла и использование в качестве акцепторного компонента ИРС 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинона вызывает уменьшение удельного сопротивления соответствующих ИРС на два порядка.

Для термоэлектрических исследований были отобраны образцы на основе ДДХ с четко выраженной огранкой параллелепипеда размерами 0.2 x 0.02 x 0.02 см³. Сопротивление измерялось четырехконтактным способом в интервале температур 4.2-300К. Контактное покрытие осуществлялось серебряной пастой. Следует отметить, что для предотвращения растрескивания образцов, погружение в низкие температуры производилось не более, чем 2 град/мин., начиная от 300К.

При 300К удельное сопротивление составляло 200-400 Ом*см и возрастало с понижением температуры более чем на порядок, с выходом на насыщение в области с $\approx 140\text{K}$. (рис.1) Зависимость сопротивления ρ от $1/T$ носит полупроводниковый характер и подчиняется зависимости $\rho = \rho_0 \cdot \exp. (E/2kT)$. (рис. 2) [1]. Ширина запрещенной зоны, определяемой из рис.2, согласно [1] составляет 0.3eV. При соблюдении правила погружения в низкие температуры имеет место хорошая воспроизводимость экспериментальных данных от образца к образцу.

Измерялась также термоэдс $S(\alpha)$ в интервале температур 77-300К. Термоэдс при 300К положительна и составляет $\approx 500 \pm 10 \mu\text{V K}^{-1}$ и возрастает при понижении температуры в ≈ 3 раза. Это создает принципиальную возможность использовать эти объекты в качестве компонентов термоохладителей и чувствительных термоэлектрических датчиков.

Литература

1. J. Wosnitza, Fermi Surfaces of Low-Dimensional Organic Metal and Superconductors. Springer Verlag, 1996.
2. J. Ferraris, D.O. Cowan, V.Walatka et al. *Solid State Commun.*, **1973**, 12, 1125.
3. А.В. Рыжаков, О.О. Алексеева, Л.Л. Родина, *ЖОрХ*, **2000**, 36, 1070; О.О. Алексеева. Взаимодействие ароматических N-оксидов с π -акцепторами. Канд. дисс., СПбГУ, 1996.
4. L.Rodina, A. Ryzhakov, Charge Transfer Complexes in the Chemistry of Aromatic N-Oxides. *Heterocycles*. **1995**, 40, 1035.
5. С.В. Коновалихин, Л.О. Атовмян, О.О. Алексеева, А.В. Рыжаков, Л.Л. Родина, *ЖОрХ*, **1994**, 30, 1421.
6. С.В. Коновалихин, Л.О. Атовмян, О.О. Алексеева, А.В. Рыжаков, Л.Л. Родина, *ЖОрХ*, **1996**, 32, 911.

Работа выполнена при финансовой поддержке CSSD (проект №07.408.05.07РА).

Санкт-Петербургский государственный университет, химический факультет E-mail:
LRodina@VN6646.spb.edu

Институт Электронной Инженерии и Промышленных Технологий Академии Наук Республики Молдова, E-mail: A.Nikolaeva@lises.asm.md

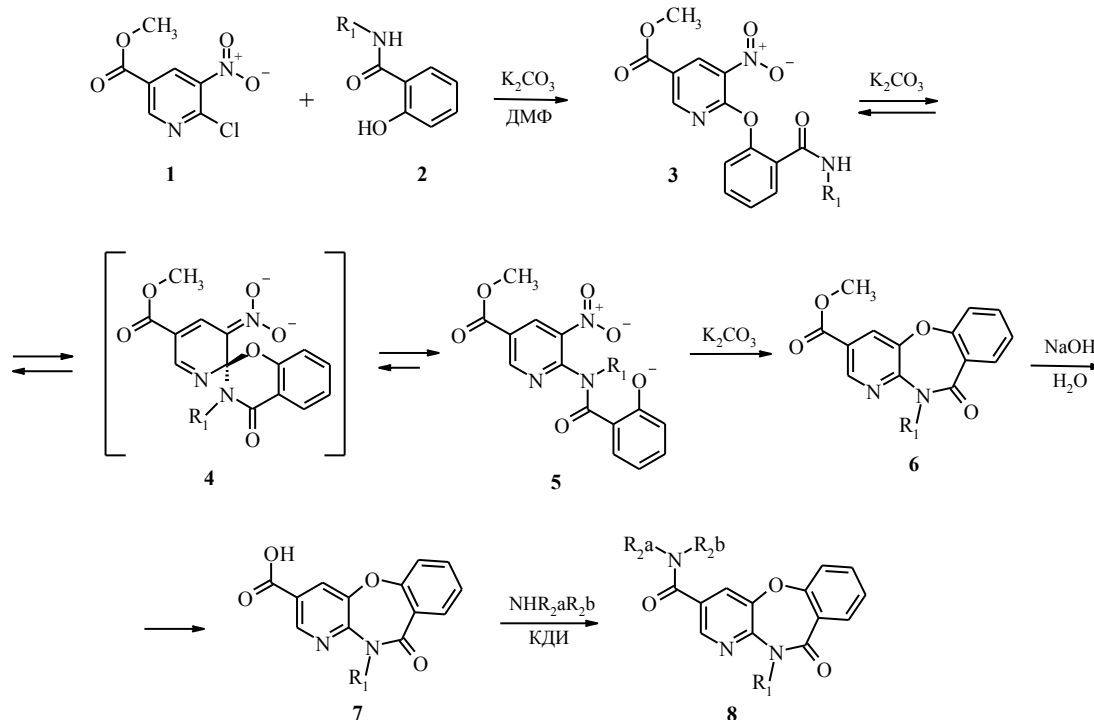
А.В. Сапегин, А.В. Смирнов, А.В. Иващенко, М.В. Дорогов

СИНТЕЗ НОВЫХ КАРБОНИЛСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ КЛАССА ПИРИДОБЕНЗОКСАЗЕПИНОНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАКЦИИ ДЕНИТРОЦИКЛИЗАЦИИ

Исследования, связанные с изучением методов синтеза и функционализации оригинальных гетероциклических соединений, обладающих потенциальными практически значимыми биологическими свойствами и являющихся перспективными кандидатами для создания лекарственных препаратов, продолжают быть востребованными в связи с динамичным развитием индустриальных технологий получения биологически активных веществ. В наших предыдущих работах показано, что реакция денитроциклизации является перспективным подходом к получению гетероциклической системы дибензтиазепинонов [1,2]. Изостерным аналогом этой системы является система пиридобензоксазепинона. Известно, что некоторые из описанных производных данного класса проявляют противовирусную активность [3].

Подход, основанный на использовании простых и доступных реагентов в реакции денитроциклизации, применён нами для получения соединений класса пиридобензоксазепинона **6-8** (Схема 1).

Схема 1

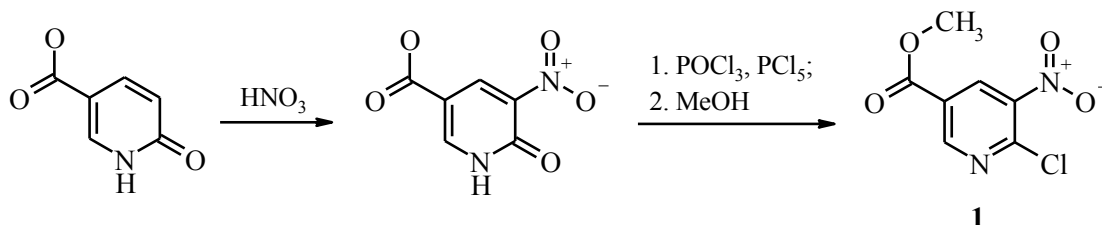


R_1 - алифатические и ароматические фрагменты;

R_2a-N-R_2b - азотсодержащие алифатические, жирноароматические, ароматические и гетероциклические фрагменты.

В качестве субстрата в синтезе нами был использован метиловый эфир 5-нитро-6-хлорникотиновой кислоты **1**, полученный на основе 6-гидроксиникотиновой кислоты (схема 2), а в качестве реагентов – амиды салициловой кислоты **2**.

Схема 2



Реакция денитроциклизации проводилась в среде ДМФА при 50-60 °С в присутствии основания – карбоната калия, который оказался более эффективным депротонирующим агентом по сравнению с гидридом натрия, амидом натрия и *трет*-бутилатом калия. Она приводила к промежуточным эфирам 6-(2-карбомоилфенокси)-5-нитроникотиновых кислот **3**. С использованием ^1H - ^1H NOESY-спектроскопии нами установлено, что дальнейшее превращение в гетероциклические продукты (оксазепиноны **6**) идёт с перегруппировкой Смайла, протекающей через стадии образования интермедиатов **4** и **5**.

Эфиры **6** были переведены в соответствующие карбоновые кислоты **7**, на основе которых, с применением технологии комбинаторного синтеза были получены комбинаторные библиотеки амидных производных **8**, использованные далее в высокопроизводительном биоскрининге.

Литература

1. A.V. Smirmov et al. // Mend. Comm. 2006. № 5. P. 262-264.
2. Л.С. Каландадзе, А.В. Смирнов, М.В. Дорогов // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2007. Том 50. Вып. 8. С. 51-53.
3. J. M. Klunder et al. // J. Med. Chem. 1992. V. 35. P. 1887-1897.

Данное исследование выполнено в рамках опытно-конструкторских работ по теме: «Разработка серии высокоэффективных клинических кандидатов для лечения инфекционных заболеваний на основе новых механизмов действия с применением технологий комбинаторного синтеза и высокопроизводительного скрининга» (Государственный контракт № 02.527.11.9002, заказчик – Федеральное агентство по науке и инновациям).

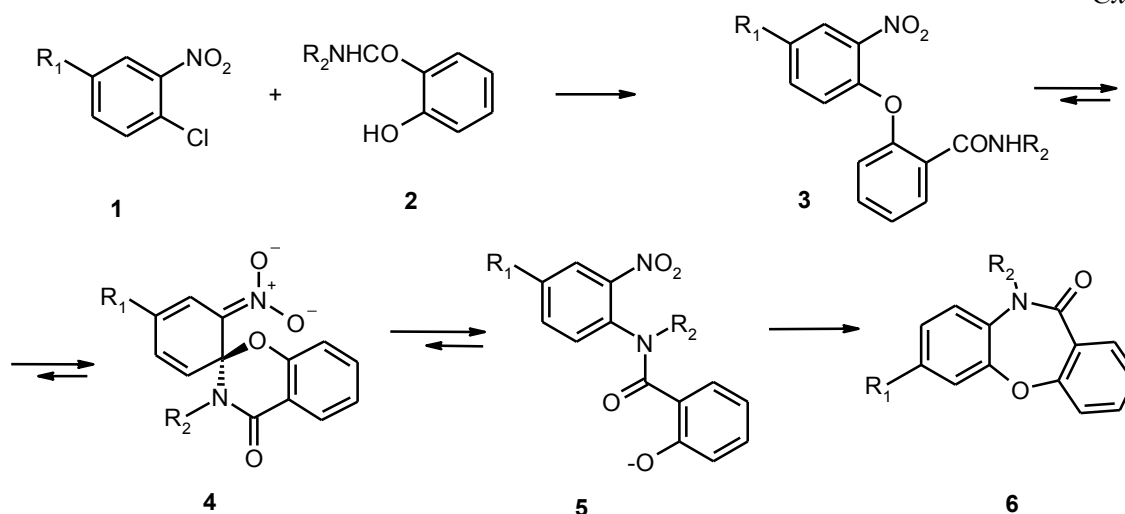
Институт проблем хомогеномики Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского, Ярославль, Sapegin_yar@mail.ru

РЕАКЦИЯ ДЕНИТРОЦИКЛИЗАЦИИ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИБЕНЗОКСАЗЕПИНОНА

Среди публикаций последнего времени появляются сообщения о синтезе, фармакологических свойствах и применении в лечебной практике производных системы дибензоксиазепинона (ДБОУА) [1,2]. Нами разработан новый метод синтеза системы ДБОУА, основанный на реакции внутримолекулярного ароматического нуклеофильного замещения нитрогруппы. Преимущества данного метода перед известными (взаимодействие *o*-аминофенолов с производными *o*-галогенбензойных кислот, перегруппировка Бекмана и др.) заключается в простоте исполнения и в возможности вводить в дибензоксиазепиноновый цикл широкий круг заместителей по атому азота, что являлось невозможным при формировании системы ДБОУА другими вышеупомянутыми методами.

Исходными соединениями для синтеза системы ДБОУА по реакции денитроциклизации являются амиды салициловой кислоты **1** и различные *o*-нитрогалогенбензолы **2** (схема 1). С использованием ^1H - ^1H NOESY-спектроскопии нами установлено, что превращение промежуточных амидов **3** в гетероциклические продукты **6** идёт с перегруппировкой Смайлса [3], протекающей через стадии образования интермедиатов **4** и **5**. Реакция протекает при 50 °С в среде ДМФА, в присутствии карбоната калия (депротонирующего агента). Предлагаемый механизм образования системы ДБОУА соответствует установленному нами ранее механизму образования дибензтиазепинонов [4-6].

Схема 1



$\text{R}_1 = \text{CN}, \text{COOMe}, \text{NO}_2$

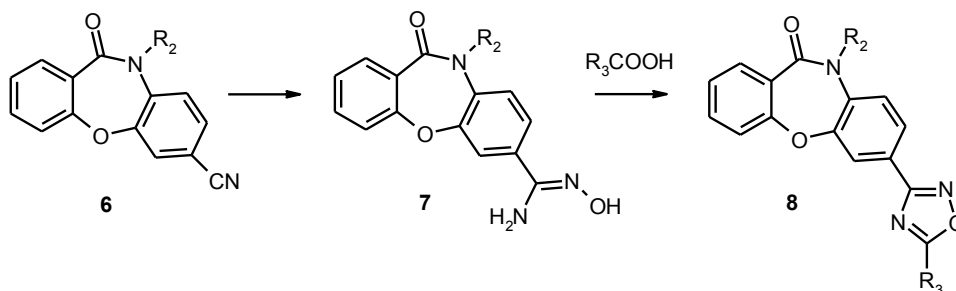
$\text{R}_2 = \text{алифатические и ароматические фрагменты}$

Электроноакцепторные заместители R_1 в системе ДБОУА, такие как карбоксильная, нитрильная и нитрогруппы могут быть подвергнуты различным превращениям. В работе исследована возможность варьирования заместителями R_1 и перспектива их дальнейших трансформаций.

Системы ДБОУА, содержащие $\text{R}_1 = \text{CN}$ (схема 2) могут быть использованы для формирования 1,2,4-оксодиазольного гетероцикла на основе известных общих методик, заключающихся в последовательном получении амидоксимов **7** при взаимодействии **6** с гидроксиламином и их дальнейшем ацилировании различными карбоновыми кислотами в присутствии КДИ. Таким образом, получен ряд соединений общей формулы **8**,

которую можно охарактеризовать как новую бигетероциклическую систему, сочетающую дибензоксазепиновый и оксадиазольный гетероциклы, связанные углерод-углеродной связью. Широкие возможности варьирования радикалов R_2 и R_3 в бигетероциклической системе могут приводить к большому разнообразию соединений общей формулы **8**.

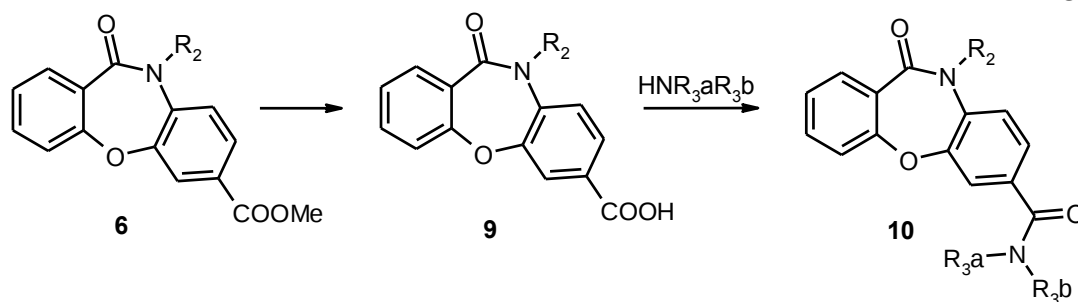
Схема 2



R_3 = алифатические, жирноароматические, ароматические и гетероциклические фрагменты

Системы ДБОАН, содержащие $R_1=COOCH_3$ (схема 3) были гидролизованы до соответствующих кислот **9**, дальнейшие превращения которых приводили к получению комбинаторного ряда соединений **10** с набором фрагментов при амидной мостиковой связи.

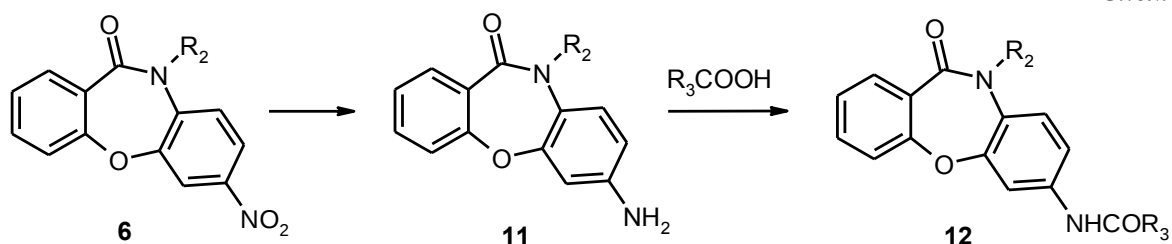
Схема 3



R_3a-N-R_3b = азотсодержащие алифатические, жирноароматические, ароматические и гетероциклические фрагменты

Системы ДБОАН, содержащие $R_1=NO_2$ (схема 4) были восстановлены до соответствующих аминов **11**, дальнейшие превращения которых приводили к получению комбинаторного ряда амидов **12**.

Схема 4



R_3 = алифатические, жирноароматические, ароматические и гетероциклические фрагменты

Комбинаторные библиотеки структурных аналогов - производных системы ДБОАН общих формул **8**, **10**, **12** далее использованы в высокопроизводительном биоскрининге.

Литература

1. D. W. Zaharevitz et al. // Med. Chem. Res. 1999. V. 9. P. 551-564.

2. R. A. Smits et al. // J. Med. Chem. 2006. V. 49. P. 4512-4516.
3. S. Smiles, W. J. Evansan. // J. Chem. Soc. 1935. V. 1. P. 181-188.
4. A.V. Smirnov et al. // Mend. Comm. 2006. V. 13. P. 262-264.
5. Л.С. Каландадзе и др. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2007. Т. 50. Вып. 8. С. 51-53.
6. A. V. Smirnov et al. // J. Heterocyclic Chem. 2007. V. 44. P. 1247.

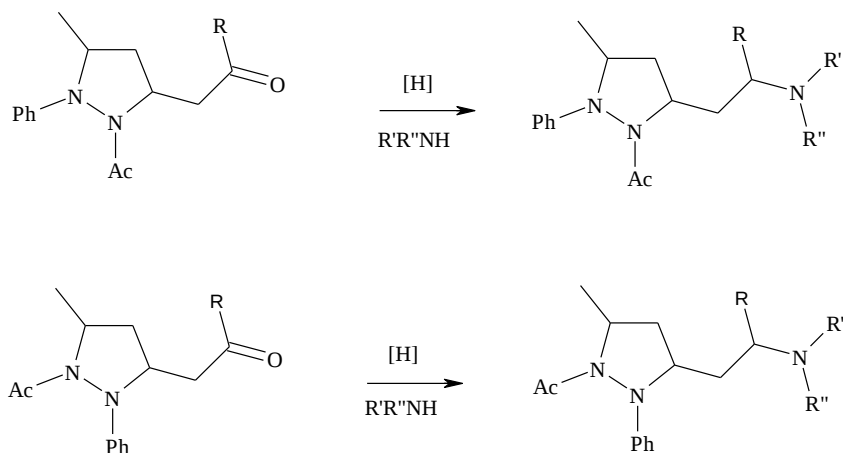
Данное исследование выполнено в рамках опытно-конструкторских работ по теме: «Разработка серии высокоэффективных клинических кандидатов для лечения инфекционных заболеваний на основе новых механизмов действия с применением технологий комбинаторного синтеза и высокопроизводительного скрининга» (Государственный контракт № 02.527.11.9002, заказчик – Федеральное агентство по науке и инновациям).

Институт проблем хемогеномики Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского, Ярославль, vsakharov@list.ru

Л.А. Свиридова, А.Н. Тавторкин, К.А. Кочетков

ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ АМИНИРОВАНИЕ КАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛИДИНОВОГО РЯДА

Ранее мы нашли удобный метод синтеза 3- и 5-пиразолидинилметилкетонов[1], содержащих два хиральных центра в кольце и имеющих *транс*-конфигурацию. Мы показали, что восстановительное аминирование этих кетонов происходит с участием не только первичных и вторичных аминов, но и аммиака. В последнем случае нами был разработан специальный метод на поверхности адсорбента – окиси алюминия, позволяющий получать недоступные другими методами первичные амины на основе как алкил-, так и арилалкилкетонов, причем этот метод применен нами и для других классов соединений. Нехиральные амины – например, бензиламин, диметиламин – дают смесь двух диастереомерных пар, оптически активный фенилэтиламин – два из четырех возможных изомера ~2:1 выделен один из энантиомеров. При использовании природных α -аминокислот - реакция также хемо- и диастереоселективна. Стереизомеры разделены флеш-хроматографией на сухой колонке SiO₂



R=Me, Ph; R' = H, Alk, CHR''COOH; R'' = H, Me; R''' = H, Me, CH₂Ph

Для аминов оптимальным восстанавливающим агентом является триацетоксиборогидрид натрия. Специальными опытами показано, что объем ацильной группы восстановителя не влияет на стереоселективность процесса

Литература

1. Л. А. Свиридова, А. Н. Тавторкин, П. Б. Терентьев, И. Ф. Лещева, Н. Г. Колотыркина, К. А. Кочетков // ХГС, 2005. С. 1566-1572

Работа выполнена при финансовой поддержке Отделения химии и наук о материалах РАН (программа 10. Биомолекулярная и медицинская химия)

Химический факультет Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова, Москва, svirid@org.chem.msu.ru

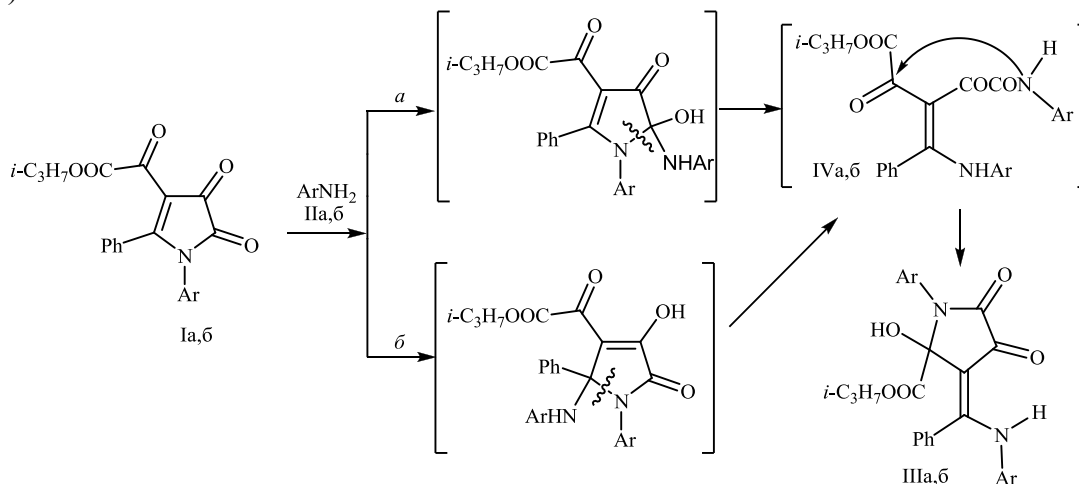
Институт элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова, РАН, Москва, const@ineos.ac.ru

П.С. Силайчев, М.В. Дмитриев, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец

РЕЦИКЛИЗАЦИИ 1-АРИЛ-4-ИЗОПРОПОКСАЛИЛ-5-ФЕНИЛ-1H-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АРИЛАМИНОВ И N-ЗАМЕЩЕННЫХ 3-АМИНО-5,5-ДИМЕТИЛЦИКЛОГЕКС-2-ЕНОНОВ

Ранее было описано взаимодействие моноциклических 1H-пиррол-2,3-дионов с ариламинами, приводящее к образованию продуктов присоединения первичной аминогруппы реагентов к атому углерода в положении 5 пирролдионов – 5-ариламино-3-гидрокси-1H-пиррол-2(5H)-онов [1-3]. В настоящей работе нами было исследовано взаимодействие ариламинов с моноциклическими 1H-пиррол-2,3-дионами, неизученными в данном отношении, а именно, с 1-арил-4-изопропоксалил-5-фенил-1H-пиррол-2,3-дионами.

Установлено, что при взаимодействии 1-арил-4-изопропоксалил-5-фенил-1H-пиррол-2,3-дионов (Ia,б) с анилинами (IIa,б) в соотношении 1:1, проводимом путем выдерживания раствора реагентов в абсолютном хлороформе при комнатной температуре в течение 8-10 ч, с хорошими выходами образуются (Z)-изопропил 2-гидрокси-4,5-диоксо-1-арил-3-(фенил(ариламино)метил)пирролидин-2-карбоксилаты (IIIa,б).



Ar = Ph (a), C₆H₄OMe-4 (б).

Структура соединений IIIa,б установлена по данным РСА соединения IIIa (см. рис. 1) и подтверждена данными ИК и ЯМР (^1H и ^{13}C) спектроскопии.

Образование соединений (IIIa,б) происходит, по-видимому, вследствие первоначального присоединения первичной аминогруппы анилинов (IIa,б) к атому углерода в положении 2 пирролдионов (Ia,б) (путь *a*) и расщепления пирролдионного цикла по связи $\text{N}^1\text{-C}^2$ с образованием промежуточных соединений (IVa,б), и последующим замыканием «нового» пирролдионного цикла вследствие внутримолекулярного нуклеофильного присоединения группы NH к кетонной карбонильной группе алкоксалильного заместителя. Возможен альтернативный механизм (путь *б*) – первоначальное присоединение первичной аминогруппы анилинов (IIa,б) к атому углерода в положении 5 пирролдионов (Ia,б), и расщепление пирролдионного цикла по связи $\text{N}^1\text{-C}^5$ также с образованием промежуточных соединений (IVa,б) и их циклизации.

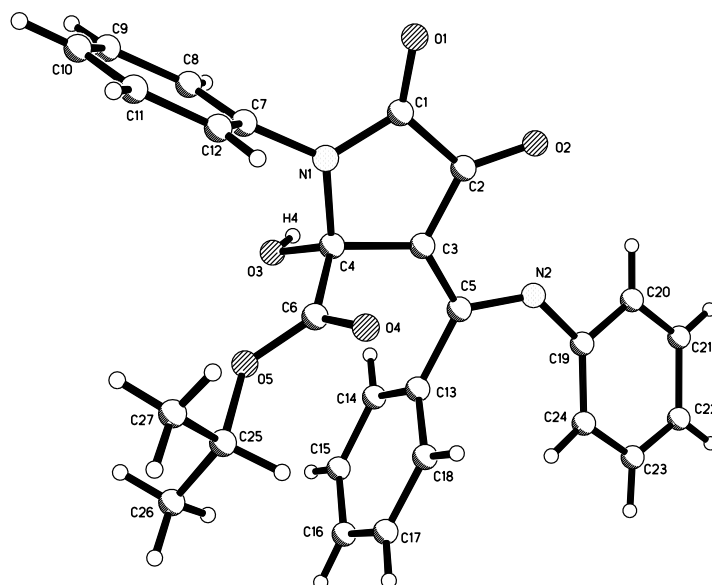
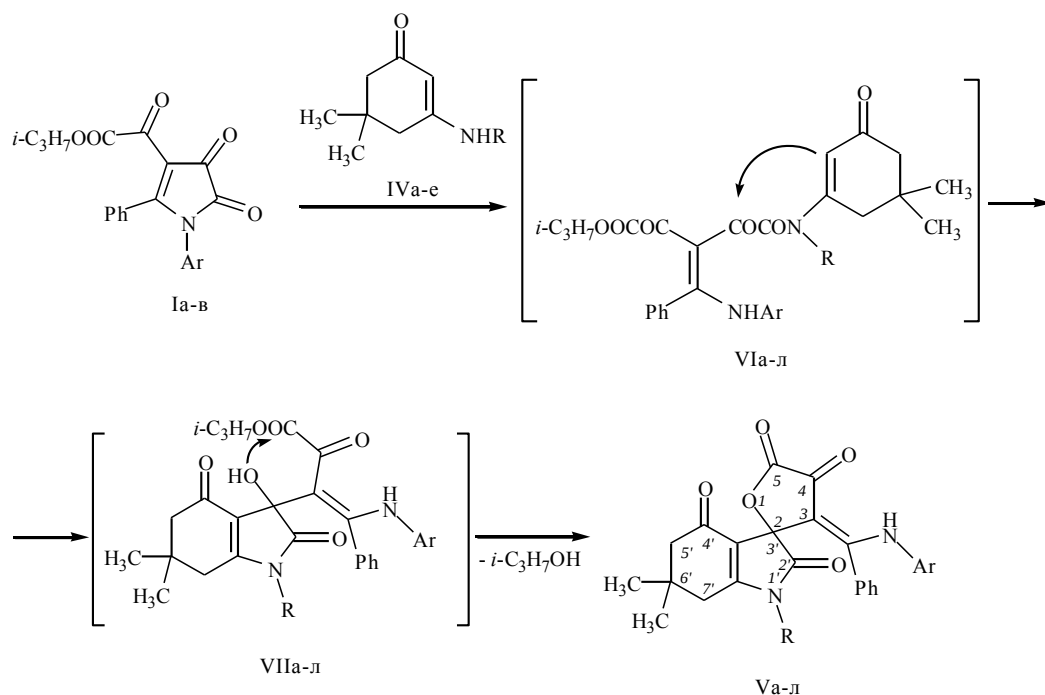


Рис 1. Общий вид молекулы (Z)-изопропил 2-гидрокси-4,5-диоксо-1-фенил-3-(фенил(фениламино)метил)пирролидин-2-карбоксилата (IIIa).

В продолжение исследования рециклизаций изопропил 2-(1-арил-4,5-диоксо-2-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-ил)-2-оксоацетатов (Ia-в) под действием нуклеофильных реагентов нами было изучено взаимодействие этих 1*H*-пиррол-2,3-дионов с циклическими енаминами – *N*-замещенными 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-енонами (IIa-е).

При взаимодействии соединений (Ia-в) с енаминами (IVa-е) в соотношении 1:1, проводимом проводимом путем выдерживания раствора реагентов в абсолютном хлороформе при комнатной температуре в течение 8-10 ч при хроматографическом контроле за ходом реакции, с хорошими выходами образуются (Z)-1'-R-6',6'-диметил-3-(фенил(ариламино)метил)-6',7'-дигидро-3*H*-спиро[фуран-2,3'-индол]-2',4,4',5(1'*H*,5'*H*)-тетраоны (Va-л).



Ar = Ph (Ia, VIa-e, VIIa-e), C₆H₄OMe-4 (Iб, Vж-к, VIж-к, VIIж-к), C₆H₄Me-4 (Iв, Vл, VIл, VIIл); R = CH₂CH=CH₂ (IVa, Va, VIa, VIIa), CH₂Ph (IVб, Vб,ж,л, VIб,ж,л, VIIб,ж,л), Ph (IVв, Vв,ж,л, VIв,ж,л, VIIв,ж,л), C₆H₄Me-4 (IVг, Vг, VIг, VIIг), C₆H₄OMe-4 (IVд, Vд,ж,л, VIд,ж,л, VIIд,ж,л), α-C₁₀H₇ (IVе, Vе,ж,л, VIе,ж,л, VIIе,ж,л).

Структура соединений Va-л установлена по данным РСА соединения Vб (см. рис. 2) и подтверждена данными ИК и ЯМР (¹H и ¹³C) спектроскопии.

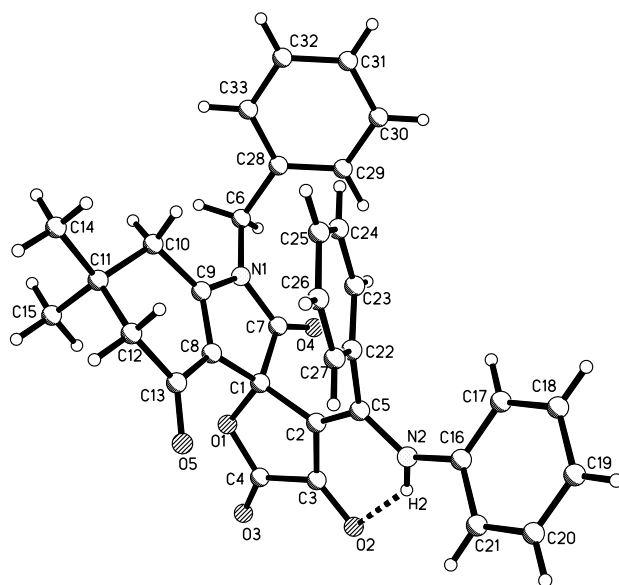


Рис. 2. Общий вид молекулы (Z)-1'-бензил-6',6'-диметил-3-(фенил(фениламино)метил)-6',7'-дигидро-3H-спиро[фуран-2,3'-индол]-2',4,4',5(1'H,5'H)-тетраона (Vб).

Образование соединений (Va-л) происходит, по-видимому, вследствие первоначального присоединения группы NH енаминов (IVa-e) к атому углерода в положении 5 пирролдионов (Ia-в), расщепления пирролдионного цикла по связи N^1-C^5 и последующим замыканием «нового» пиррольного цикла вследствие внутримолекулярного нуклеофильного присоединения группы β -СН енамина к кетонной карбонильной группе с образованием полуацетальной гидроксильной группы. Эта группа OH, в свою очередь, атакует сложноэфирную карбонильную группу с отщеплением изопропанола и внутримолекулярным замыканием фуранового цикла.

Литература

1. Масливец А.Н., Смирнова Л.И., Андрейчиков Ю.С. // ЖОрХ. 1989. Т. 25. С. Вып. 8. С. 1748-1753.
2. Масливец А.Н., Смирнова Л.И., Андрейчиков Ю.С. // ЖОрХ, 1992. Т. 28. Вып. 10. С. 2141-2148.
3. 2,3-Дигидро-2,3-пирролдионы / А.Н. Масливец, И.В. Машевская. Пермь, Перм. ун-т, 2005. 126 с.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты № 07-03-96036, 08-03-01032).

Пермский государственный университет, Пермь, koh2@psu.ru

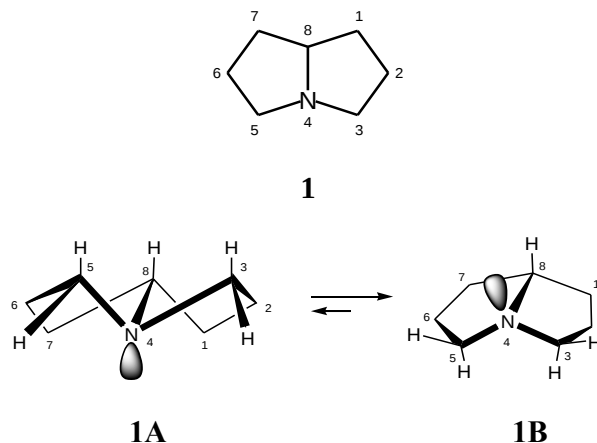
Институт проблем химической физики Российской академии наук, Черноголовка

И.М. Скворцов

О КОНФОРМАЦИОННОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ПИРРОЛИЗИДИНОВ ПО ТИПУ СОЧЛЕНЕНИЯ ПЯТИЧЛЕННЫХ КОЛЕЦ

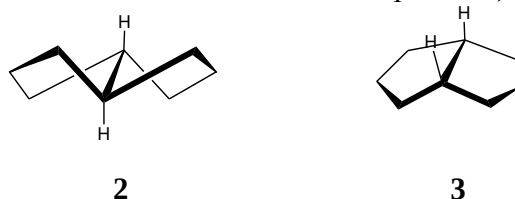
1. Введение

Пирролизидин (**1**) представляет собой бициклическую систему с двумя конденсированными пирролидиновыми циклами и одним общим атомом азота. Поскольку sp^3 -гибридизованный пирамидальный атом азота способен к инверсии, то естественно допустить существование двух конформеров, различающихся типом сочленения колец — *транс* - сочлененного (**1A**) и *цис* - сочлененного (**1B**) пирролизидинов.



Вопрос о конформационном состоянии пирролизидинов начал интересовать исследователей еще в середине прошлого века, когда активно начала развиваться химия

пирролизидинов. Ответ стали искать на пути анализа углового напряжения в конформациях **1A** **1B** основании **1** и сопоставления разности их напряженности с разностью энтальпий карбоциклических аналогов – *транс*- и *цис*- пенталанов **1** и **3** [1, 2].

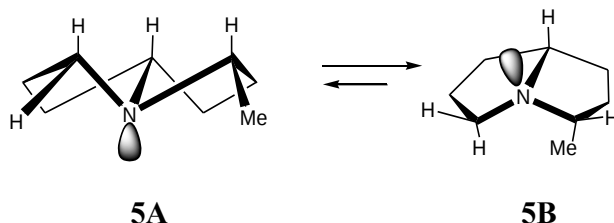


2. Свидетельства существования *цис*- и *транс*- сочлененных форм пирролизидинов

Первыми данными, приведшими к мысли об обнаружении *цис*- и *транс*-сочлененных форм некоторых пирролизидинов, были спектры ЯМР ^1H самого пирролизидина **1** и эпимерных 3-метилпирролизидинов **4** и **5** в температурном диапазоне от -70° до $+100^\circ\text{C}$ [3].



В то время, как спектры соединений **1** и **4** были практически инвариантны в указанном температурном интервале, спектр соединения **5** был отчетливо температурно зависимым. Эта зависимость была истолкована на основе представления об изменении конформационного равновесия между *транс* - (**5A**) - и *цис* - (**5B**) - сочлененными формами основания **5**.



Содержание инвертомеров **5A** и **5B** в их равновесной смеси оказалось сопоставимым и поэтому удобным для прямого наблюдения названным методом. Конечно, в случае самого пирролизидина **1** также должно существовать некое равновесие между аналогичными формами **1A** и **1B**, но оно так сильно сдвинуто в сторону **1B**, что его изменение при варьировании температуры в указанном выше интервале оказалось практически незаметно.

Увеличение содержания формы **5A** в равновесной смеси конформеров **5A** и **5B** по сравнению с предыдущим случаем обусловлено существованием несвязанного взаимодействия Ме-группы и атома водорода *транс* - 5H. Если такое объяснение справедливо, то естественно попытаться увеличить содержание *транс*-сочлененных форм других замещенных пирролизидинов, усилив стерические взаимодействия в районе центра инверсии на атоме азота. Для этих целей логичнее всего было взять один из трех изомерных 3,5-диметилпирролизидинов, а именно *цис*-3,8-Н-*цис*-5,8-Н-3,5 диметилпирролизидин (**6**), у которого в *цис*-сочлененной форме **6B** метильные группы пространственно сближены и находятся в условиях крайне сильных несвязанных взаимодействий (см. рисунок, где вид молекулы в конформации **B** дан со стороны, противоположной неподеленной электронной паре атома азота). Освобождение от несвязанных взаимодействий происходит в результате перехода молекулы в *транс*-сочлененную форму, в которой метильные группы пространственно разведены.

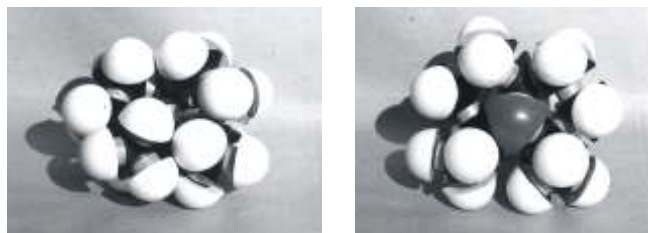
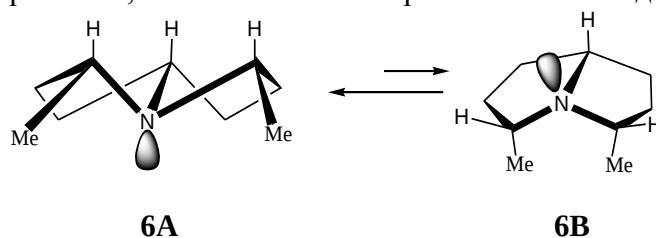


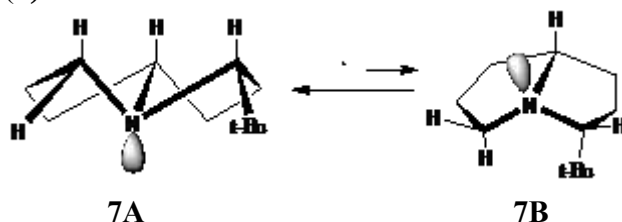
Рис. Модели Courtauld *цис*-3,8-Н-*цис*-5,8-Н-3,5-диметилпирролизидина **6** в *цис*-(**B**)- и *транс*-сочлененной (**A**) формах. Цвета атомов: черный – углерод, белый – водород, серый – азот.

У соединения **6** каждая конформация сильно напряжена. В форме **6A** имеется сильное угловое напряжение, а в **6B** сильные стерические взаимодействия.



Положение равновесия между формами **6A** и **6B** определится разностью их свободных энергий. Исследование спектров ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C основания **6** показало их практически полную независимость от температуры. В этом случае мы имеем положение конформационного равновесия противоположное пирролизидину; здесь оно сдвинуто практически нацело в сторону формы **6A**.

Легко догадаться, что создать сильную напряженность в области атома азота можно посредством введения вместо атома водорода *транс*-3-Н другого объемистого заместителя, например *трет*-Бу, т.е. взяв для исследования *цис*-3,8-Н-3-*трет*-бутилпирролизидин (**7**).

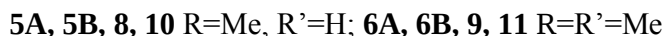
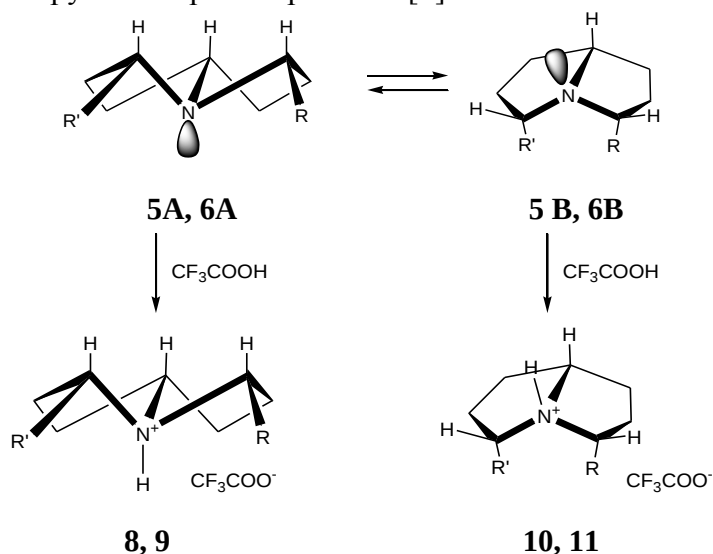


Опыт показал, что соединение **7** ведет себя при варьировании температуры аналогично основанию **6**. Пирролизидины, у которых в *цис*-сочлененных конформациях имеют место очень сильные несвязанные взаимодействия, вынуждающие молекулы переходить в *транс*-сочлененную форму с сильным угловым напряжением, мы назвали **сильно напряженными пирролизидинами**. Диаметральными противоположными в стереохимическом отношении являются **ненапряженные пирролизидины**, *цис*-сочлененные формы которых свободны от сильных несвязанных взаимодействий. Простейшими примерами этой группы пирролизидинов являются сам пирролизидин **1** и *транс*-3,8-Н-3-метилпирролизидин **4**. Промежуточное положение между этими двумя крайними группами занимают **слабо напряженные пирролизидины**, у которых вместо атома *транс*-3-Н находится заместитель, связанный с бициклом первичным или вторичным атомом углерода. К простым и типичным представителям этой группы пирролизидинов принадлежит *цис*-3,8-Н-3-метилпирролизидин **5**. Очевидно в равновесной смеси его *транс*- и *цис*-сочлененных конформаций в сравнимых количествах будут присутствовать обе формы, различающиеся типом сочленения колец. Именно это обстоятельство и позволило впервые обнаружить при помощи метода ЯМР

изменение состояния конформационного равновесия при варьировании температуры, о чем сказано было выше.

3. Количественные определения состояний конформационных равновесий *транс*- и *цис*-счлененных пирролизидинов

Важнейшими термодинамическими параметрами, определяющими состояние конформационного равновесия *транс*- и *цис*-счлененных форм пирролизидинов являются энтальпия (ΔH_i^0) и свободная энергия (ΔG_i^0) родоначального основания. Данные по пирролизидину **1** получены посредством исследования температурной зависимости его ИК спектра в болъмановской области ($2700 - 2800 \text{ см}^{-1}$) [4]. Из этих данных были вычислены пределы величины ΔH_i^0 (см таблицу). Конформационные состояния слабо напряженного пирролизидина **5** и сильно напряженного основания **6** изучались методом кинетически контролируемого протонирования [5].



Пары оснований поглощались концентрированной серной кислотой. При этом каждая из форм превращалась в соль, катион которой имел уже закрепленную конфигурацию на атоме азота. Соотношение солей с *транс*- (**8** и **9**) и *цис*-сочленением колец (**10** и **11**) количественно отражает соотношение соответствующих *транс*- (**5A** и **6A**) и *цис*-сочлененных форм (**5B** и **6B**) свободных оснований, из которых и были вычислены величины ΔG_i^0 [6, 7] (см. таблицу).

На основе термодинамических данных по теплотам сгорания и образования для жидкого и газообразного состояний основания **1** и при использовании в качестве моделей с *цис*- и *транс*-сочленением колец соответственно пирролизидина **1** и его гомолога **6** [8] и данных по теплотам образования метиленовой группы у α -углеродных атомов по отношению к атому азота в пиперидине [9,10], было вычислено значение ΔH_i^0 *транс-цис* - конверсии родоначального основания **1**. В расчете ΔG_i^0 по данным ΔH_i^0 изменение энтропии при переходе от **1A** к **1B** принималось равным приблизительно $R \ln 3$ [6, 8]. Такое допущение сделано на основе учета числа *цис*-сочлененных конформаций с близкими значениями энтальпий [11, 12].

Исходя из значений ΔG_i^0 легко были получены процентные доли *транс*- и *цис*-сочлененных конформаций оснований **1**, **5** и **6** для газовой фазы при температуре 25°C (см. таблицу).

Значения ΔH_i^0 , ΔG_i^0 (при 25⁰С) констант конформационного равновесия (K) и процентного содержания конформаций (инвертомеров) в состоянии равновесия для пирролизидинов 1, 5 и 6 в газовой (г) и жидкой (ж) фазах

Конформ. равновесие	Метод	Фаза	ΔH_i^0 , кДж·моль ⁻¹	ΔG_i^0 , кДж·моль ⁻¹	K	Содержание инвертомеров в равновесн. смеси, %		Литература
						<i>цис</i> -	<i>транс</i> -	
1A $\rightleftharpoons$ 1B	ИК спектроскопия	г	>14.2 <26.8		>19* <275*	>95 <99.6	<5 >0.4	4, 6
	Термохимический**	г	8.4 11.9	11.1 14.6	88 363	98.9 99.7	1.1 0.3	6, 8
		ж	7.5 $\pm$ 3.8 10.9 $\pm$ 3.8	10.2 13.6	61 242	98.4 99.6	1.6 0.4	6, 8
5A $\rightleftharpoons$ 5B	Кинетически контролируемое протонирование и спектроскопия ЯМР ¹³ С	г		4.6	6.4	86.5 $\pm$ 2.4	13.5 $\pm$ 2.4	6, 7,
		ж		6.4	13.3	93	7	13
6A $\rightleftharpoons$ 6B	Кинетически контролируемое протонирование и спектроскопия ЯМР ¹³ С	г		>7.66	34.0 $\pm$ 14.4	<4.2	>95.8	6, 7

* Рассчитано на основании данных по ΔH_i^0 при допущении, что $\Delta S=0$.

** Два значения по каждому параметру есть следствие расчета с использованием двух известных значений по теплотам образования α -метиленовой группы в пиперидинах [9, 10].

Для нахождения параметров равновесия **5A $\rightleftharpoons$ 5B** в газовой фазе исходили из интегральных интенсивностей сигналов углеродных атомов в спектрах ЯМР ¹³С солей **8** и **10**, полученных при кинетически контролируемом протонировании [5] основания **5** парами конц. H₂SO₄ при 25 °С [7]. В случае определения для жидкой фазы использовали уравнение Илиела[14]. Брались значения химических сдвигов сигналов атомов 8Н в основаниях **1** и **6**, выбранных в качестве модельных соединений с *цис*- и *транс*-сочленением колец.

Обращает на себя внимание значительное различие энтальпий *транс*- (**1A**) и *цис* – (**1B**) сочлененных конформаций основания **1** (-8.4 или -11.9 кДж·моль⁻¹) для газовой фазы [6, 8] и разности энтальпий соответствующих карбоциклических аналогов **2** и **3**, которая для последних, также для газовой фазы, составляет – 26.8 кДж·моль⁻¹ [2]. Для жидких фаз различия аналогичны.

По нашему мнению отмеченные различия объясняются тем, что по сравнению с соединением **3** основание **1** в конформации **1B** частично дестабилизировано вследствие более сильных несвязанных взаимодействий *эндо*-ориентированных атомов водорода при 3-С и 5-С [3, 6], так как связи С – N короче, чем связи С – С. С другой стороны, в конформации **1A** происходит её стабилизация по сравнению карбобидциклом **2** вследствие делокализации электронной пары атома азота за счет её взаимодействия с разрыхляющими орбиталями псевдоаксильных связей 3-С – Н, 5-С – Н и 8-С – Н [15 – 17].

Исследования показали, что сильно напряженные пирролизидины по ряду физических, физико-химических и химических свойств существенно отличаются от соответствующих свойств ненапряженных и слабо напряженных пирролизидинов [13].

Литература

1. Fodor G. // Chem. Ind. 1954. № 46. P. 1424 – 1425.
2. Chang Sho-ju, McNally D., Shary-Tehrany S., Hickey M.J., Boyd R.H. // J. Am. Chem. Soc. 1970. V. 92. № 10 P. 3109 – 3118.
3. Skvortsov I.M., Elvidge J.A. // J. Chem. Soc. (B). 1968. № 12. P.1589 – 1595.
4. Сковорцов И.М., Тарасов В.В., Антипова И.В., Левин В.М., Колесников С.А., Евтушенко И.Я. // В кн.: Материалы I Всесоюзной конференции по динамической стереохимии и конформационному анализу, под ред. А.В. Богатского. Одесса. 1970. С.94 – 98.
5. Crowley P.J., Robinson M.J.T., Ward M.G. // Tetrahedron. 1977. V. 33. № 9. P.915 – 925.
6. И.М. Сковорцов // Дис. докт. хим. наук. Москва. 1989.
7. Субботин О.А, Сковорцов И.М. // ХГС. 1985. № 12. С. 1638 – 1647.
8. Козина М.П., Л.П. Тимофеева Л.П., Г.Л. Гальченко Г.Л., Сковорцов И.М., И.В. Антипова И.В. // ЖОХ. 1981. Т. 51. Вып. 2. С. 451 – 457.
9. Cox J.D., Pilcher G. // Thermochemistry of organic and organometallic compounds. Acad. Press. N.Y. 1970. P. 283.
10. Good W.D. // J.Chem. Eng. Data. 1972. V. 17. № 1. P. 28 – 31.
11. Сковорцов И.М. // Успехи химии. 1979. Т. 48. № 3. С. 481 – 519.
12. Belostotskii A.M, E. Markevich E. // J. Org.Chem. 2003. V. 68. № 8. P 3055 – 3063.
13. Сковорцов И.М. // ХГС. 2006. № 10. С. 1443 – 1466.
14. Eliel E.L. // Chem. Ind. 1959. № 18. P. 568.
15. Hamlow H.P., Okuda S, Nakagawa N. // Tetrahedron Lett. 1964. № 37. P.2553 – 2559.
16. Thomas H.D., Chen K., Allinger N.L. // J. Am. Chem. Soc. 1994. V. 116. № 13. P. 5887 – 5897.
17. Perrin C.L., Ohta B.K., Kuperman J., Liberman J., M. Erdelyi M. // J. Am. Chem. Soc. 2005. V. 127. № 26. P. 9641 – 9647.

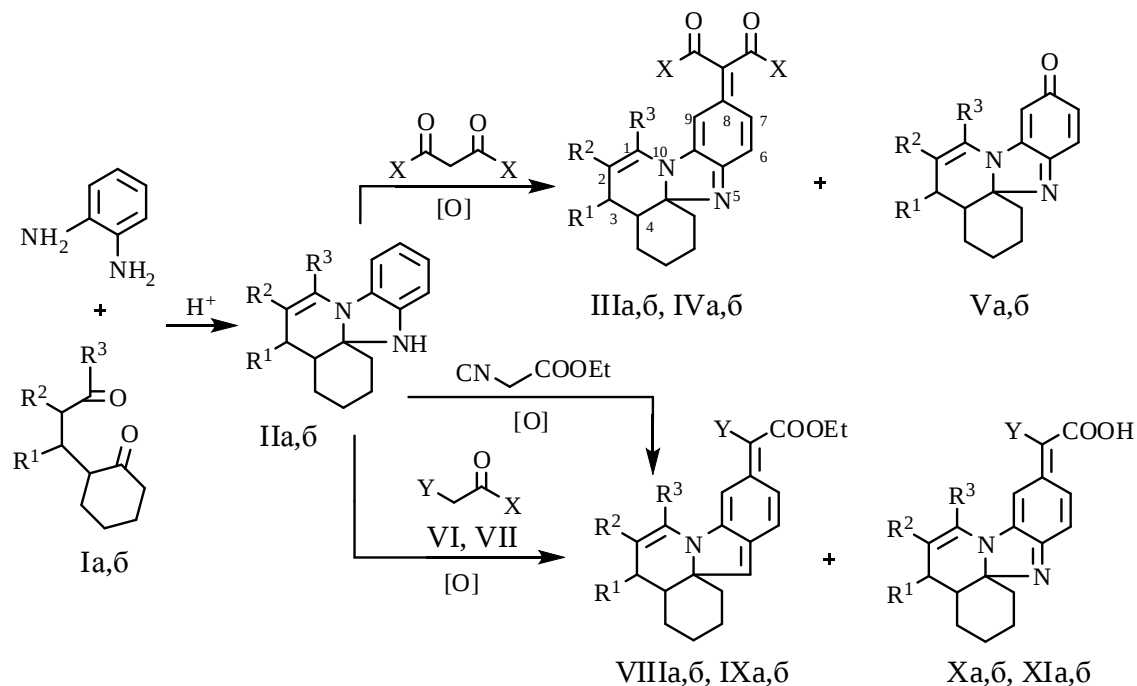
Государственный научно-исследовательский институт промышленной экологии, Саратов
e-mail: info@sar-ecoinst.org

О.Ю. Слабко, К.Х. Кулаева, Н.В. Агеенко, В.А. Каминский

НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ МЕТИЛЕНХИНОНИМИНЫ НА ОСНОВЕ ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Метиленхинонимины являются одним из самых малоизученных классов хиноидных соединений, что может быть связано с отсутствием общих и удобных способов их получения. Описанные в литературе методы синтеза метиленхинониминнов в основном осуществляются путем нуклеофильного замещения СН-кислотами в гетероциклических хиноидных системах (2Н-бензимидазолы[1], феноксазины [2]), либо электрофильным замещением в ароматическом ядре с последующим окислением[3]. Как правило, выходы целевых продуктов в этих реакциях невысокие.

Ранее мы сообщали об окислительном сочетании замещенных пиридо[1,2-*a*]-5Н-бензимидазолов с СН-кислотными нуклеофилами, в результате чего с высокими выходами образуются гетероциклические *n*-метиленхинонимины[4]. В настоящей работе мы исследовали окислительное сочетание производных 3,4,4а,5-тетрагидропиридо[1,2-*a*]-5Н-бензимидазола с некоторыми метиленактивными функциональными производными карбоновых кислот с целью получения водорастворимых метиленхинониминов, образующихся в ходе дальнейшей гидролитической трансформации. Известно, что многие природные хиноидные соединения обладают биологической активностью, а водорастворимость является одним из обязательных требований к таким препаратам. Кроме того, представляло интерес выяснить регионаправленность реакции окислительного сочетания с гидразидом циануксусной кислоты, обладающей двумя нуклеофильными центрами.



$R^1=H$, $R^2-R^3=(CH_2)_4$ (**a**); $R^1=R^3=Ph$, $R^2=H$ (**b**)

$X=OEt$ (III,VI); NH_2 (IV); $NH-NH_2$ (VII); $Y=NO_2$ (VI,VIII,X); CN (VII,IX,XI)

В результате проделанной работы мы выяснили, что окислительное сочетание с диэтиловым эфиром малоновой кислоты приводит к региоселективному образованию *n*-метиленхинониминов указанного ряда (III). Реакция с этиловым эфиром нитроуксусной кислоты сопровождается образованием ожидаемого *n*-метиленхинонимина (VIII), наряду с продуктом гидролитического расщепления сложноэфирной группы (X).

Окислительное сочетание с гидразидом циануксусной кислоты могло идти по двум направлениям:

а) сочетание по первичной аминогруппе с образованием *n*-хинондиимина и возможным аннелированием таутомерного лактимного гидроксила по положению 7 хиноидной системы;

б) сочетание по метиленовой группе с возможным последующим аннелированием аминогруппы по положению 7 хиноидной системы с образованием пиридазинового цикла.

В результате реализовалась схема б), однако гидразиновый фрагмент в конечных продуктах отсутствовал: были получены *n*-метиленхинонимины с продуктами алкоголиза (IX) и гидролиза (XI) реагента. Это согласуется с данными обзора[5], где описаны примеры окислительного превращения фенилгидразидов в соответствующие карбоновые кислоты. В литературе отсутствуют примеры метиленхинонов с гидразидной группой в экзоциклическом фрагменте. Структура соединений IX была

доказана встречным синтезом – реакцией окислительного сочетания с этиловым эфиром циануксусной кислоты; образующиеся продукты были идентифицированы по ИК спектрам и температурам плавления.

Реакция окислительного сочетания с диамидом малоновой кислоты помимо основных продуктов реакции – метиленхинониминов (IV), сопровождалась образованием продуктов конкурирующей реакции окисления – хинонмоноиминов V, описанных ранее, что вероятно связано с плохой растворимостью реагента. Во всех остальных случаях образования хинонмоноиминов отмечено не было.

Все полученные соединения окрашены и довольно устойчивы (за исключением продуктов реакции с этиловым эфиром нитроуксусной кислоты (VIII,X), которые проявляли лабильность в хроматографических условиях). Соединения с карбоксильной функцией в экзоциклическом фрагменте ощутимо растворимы в водно-щелочной среде.

В ИК спектрах всех полученных соединений содержатся полосы поглощения колебаний связей C=C и C=N хиноидной структуры, а также функциональных групп экзоциклического фрагмента. Спектры ЯМР ^1H подтверждают *n*-хиноидную структуру, т.к. содержат сигналы хиноидных протонов. Двойной набор сигналов хиноидных протонов в спектрах соединений VIIIб, IXа,б, XIа,б мы связываем с возможной π -диастереомерией относительно экзоциклической связи $\text{C}^8=\text{C}^{11}$ с преобладанием Z-изомера. Все остальные продукты вероятно находятся в одной, энергетически более выгодной Z-форме. Значения псевдомолекулярных ионов масс-спектрах всех соединений, полученных в условиях химической ионизации, соответствуют вычисленным.

Литература

1. Davies K.E., Domany G.E., Farhat M., Herbert A.L., Jefferson A.M., Gutierrez M.A., Suschitzky H. // J. Chem. Soc., Perkin Trans.I. 1984. P. 2465-2475.
2. Высоков В.И., Афанасьева Г.Б., Чупахин О.Н. // ХГС. 1988. №4. С. 538-541.
3. Zenchoff G.S., Walser A., Flyer R.I. // J. Heterocycl. Chem. 1976. V.13. P. 33-39.
4. Слабко О.Ю., Меженная Л.В., Каминский В.А., Тиличенко М.Н. // ХГС. 1990. №6. С. 779-785
5. Fatiadi A.J. // Synthesis. 1976. V.3. P. 133-167.

Дальневосточный государственный университет, Владивосток, slabko@chem.dvgu.ru

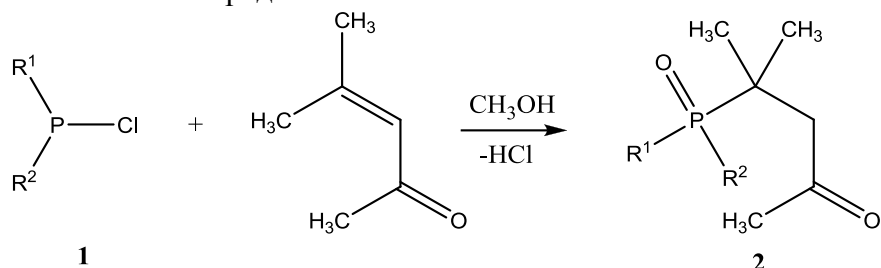
Институт биологии моря им. А.В.Жирмунского ДВО РАН, Владивосток

М.П. Смирнов, А.Н. Васильев, А.Н. Лыщиков, О.Е. Насакин

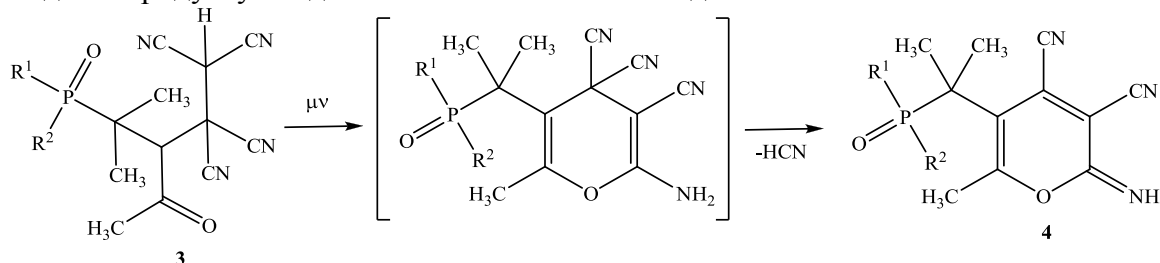
ФОСФОРИЛИРОВАННЫЕ КЕТОНЫ В СИНТЕЗЕ ЦИАНСОДЕРЖАЩИХ ПИРАНОВ

Современная химия уделяет важнейшую роль гетероциклам, что связано с их высокой значимостью в современной сельскохозяйственной и фармацевтической промышленности. Особую роль в этом играют пираны, которые проявляют достаточно высокую биологическую активность с одной стороны, а с другой позволяют получать на их основе малодоступные другими методами азотсодержащие гетероциклы. Известно, что синтез пиранов с модифицируемым окружением возможен на основе полициансодержащих соединений. Перспективным и уникальным в этом направлении является тетрацианорэтилен и его производные. Ранее было обнаружено, что тетрацианорэтилен способен взаимодействовать с метиленактивными кетонами с

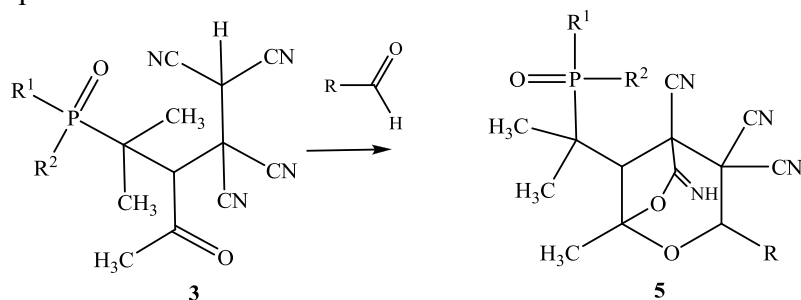
образованием аддуктов, из которых в свою очередь открывается путь к различным карбо- и гетероциклическим соединениям, обладающие выраженной биологической активностью. Известно, что введение фосфорильного окружения, как правило, резко увеличивает биодоступность БАВ и в некоторых случаях токсичность. Целью исследования явилось разработка методов одновременного синтеза гетероциклической структуры и введения фосфорсодержащего и модифицируемого окружения в целом. В продолжение этой темы нами были синтезированы 4-(ди- R^1, R^2 -фосфорил)-4-метилпентан-2-оны **2** по реакции дизамещенных фосфинхлоридов **1** с α, β непредельными кетонами в среде метанола.



Полученные соединения представляют собой кристаллические вещества с низкой температурой плавления. Обнаружено, что кетоны **2** вступают во взаимодействие с тетрацианоэтиленом по классической схеме с образованием аддуктов **3** без кислотного катализа в среде ацетонитрила. Полицианоалканоны **3** достаточно устойчивые соединения, однако при непродолжительном микроволновом излучении превращаются в 5-(2-(ди- R^1, R^2 -фосфорил)проп-2-ил)-2-имино-6-метил-2H-пиран-3,4-дикарбонитрилы **4**. По всей видимости, циклизация протекает через стадию внутримолекулярного нуклеофильного присоединения по цианогруппе с участием енольной формы карбонильного фрагмента с последующим элиминированием циановодорода. Ранее было известно, что подобная циклизация при термическом воздействии останавливается на стадии интермедиата по приведенной ниже схеме. Найдено, что в случае простого нагревания реакционная масса осмоляется, а альтернативная микроволновая активация приводит к продукту **4** с достаточно высокими выходами.



Было проведено взаимодействие синтезированных полицианоалканонов с карбонильными соединениями, что позволило почти с количественными выходами получить 8-(2-(ди- R^1, R^2 -фосфорил)проп-2-ил)-6-имино-1-метил-3- R -2,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилы **5**. Отличием от фосфорнезамещенных аналогов является высокая скорость реакции, что, по всей видимости, связано с особенностями функционального окружения тетрацианоэтилированного кетона **3**.



Полученные пираны, сочетающие в структуре фосфорильный, енаминонитрильный фрагменты предопределяют дальнейшее их изучение в плане химической модификации и как следствие поиск на их основе биологически активных соединений. Необычность структур полученных соединений с уникальным функциональным окружением в совокупности с оригинальным методом синтеза в одну стадию полифункциональных гетероциклов придает дальнейшей работе значимость в теоретической и практической органической химии. В то же время приведенные реакции гетероциклизации с одновременным наличием в структуре цианогрупп и фосфорильного заместителя открывает новую ветвь в фосфорорганической химии и требуют дальнейшего развития.

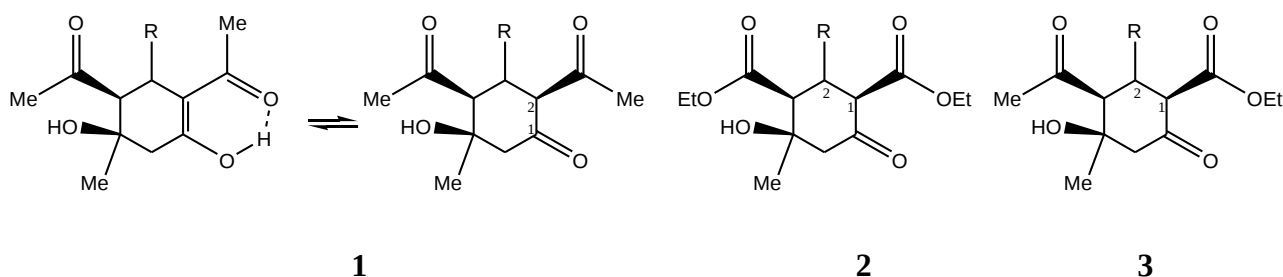
Структура соединений подтверждена комплексом спектральных исследований, выполненных на приборах ЦКП ЧР.

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, polysyan@mail.ru

В.В.Сорокин

СТРОЕНИЕ ПОЛИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЦИКЛОГЕКСАНОВОГО РЯДА И ПРОДУКТОВ ИХ РЕАКЦИЙ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

В настоящей работе обобщены данные по установлению структуры поликарбонильных соединений циклогексанового ряда - диацетилзамещённых циклогексанонов 1, циклогексанондикарбоксилатов 2 и ацетилциклогексанонкарбоксилатов 3, полученных нами ранее посредством дикетонной конденсации альдегидов с одинаковыми или различающимися метиленактивными реагентами (ацетилацетон, ацетоуксусный эфир), а также продуктов их взаимодействия с моно- и бинуклеофильными реагентами.

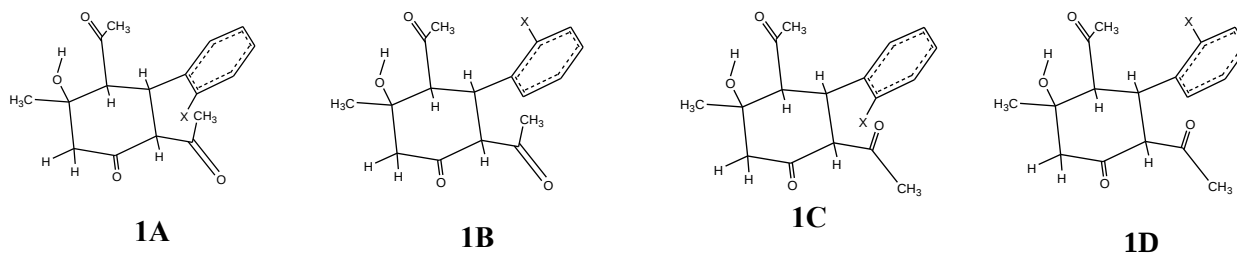


R = Alk, Ar, Het

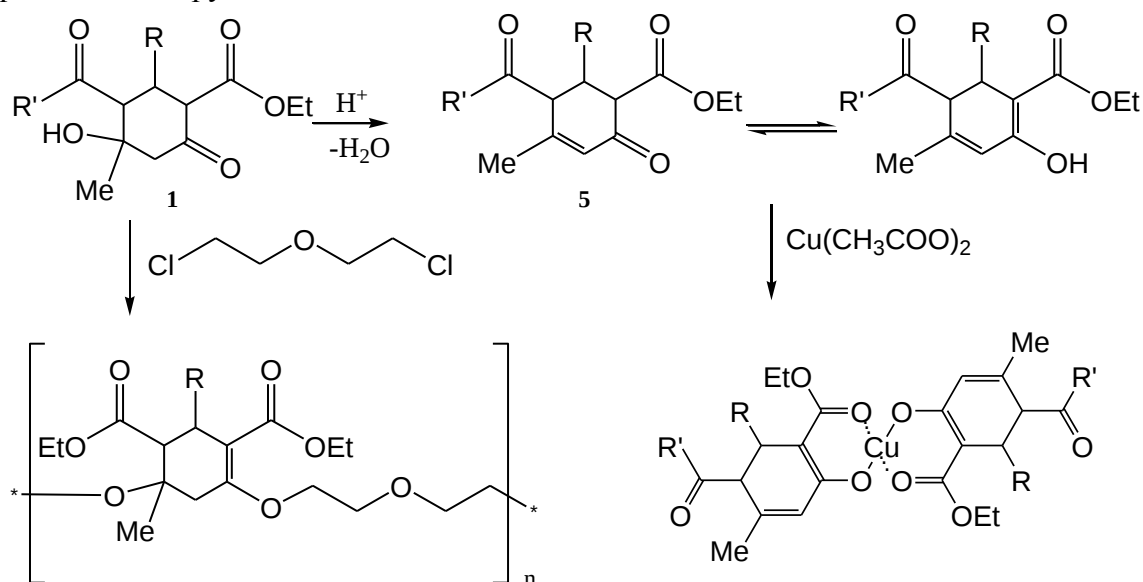
Соединения 1-3, образуются преимущественно в виде изомера, имеющего в закреплённой конформации "кресло" экваториальное расположение всех заместителей, кроме гидроксильной группы. Указанное строение подтверждается с помощью ЯМР ^1H спектроскопии по константам спин-спинового расщепления сигналов протонов при соседних атомах углерода C2,C3,C4 (соед. **1**) или C1,C2,C3 (соед. **2,3**), составляющих 7.04-11.77 Гц. В спектрах ЯМР ^1H циклогексанонов 1 наблюдается сигнал протона енольной гидроксильной группы при 16.11-17.78 м.д. [1].

Химическое поведение циклогексанонов 1-3 определяется заместителем R, реакционной способностью карбонильных групп, склонностью к енолизации, а также способностью существовать в виде ротамеров. С помощью квантовохимических расчетов показано, что енолизации соединений **1** способствуют ротамеры **A,C** наличие

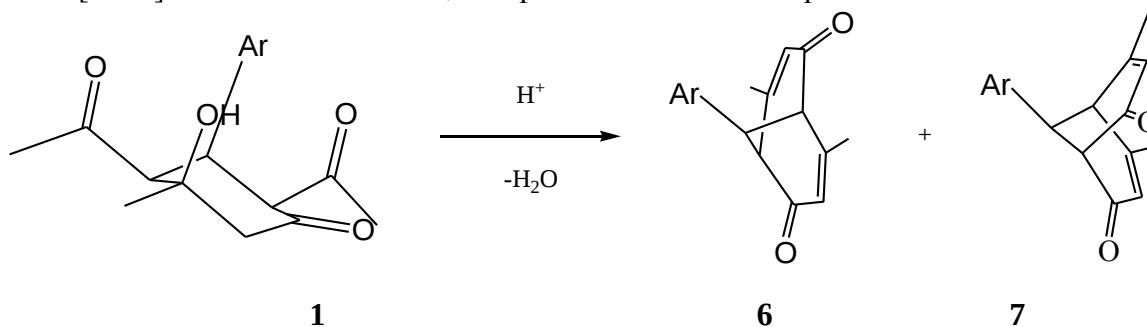
арильных радикалов ($R=Ar$), имеющих в орто-положении заместители с неподелённой электронной парой ($X = OMe, NO_2, Hal$), а при наличии о-нитрофенильного заместителя ($R=C_6H_5NO_2-o$) енольная форма является единственной.



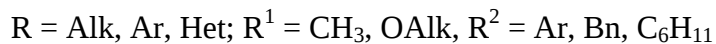
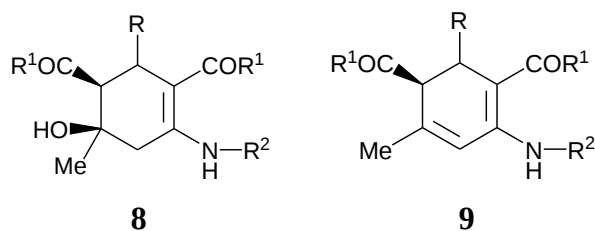
Енолизация 1,3-дикарбонильного фрагмента циклогексанонов **1** определяет их способность вступать в реакции О-алкилирования и комплексообразования. Циклогексаноны **2,3**, содержащие кетоэфирный фрагмент, не вступают в эти реакции, но после дегидратации, способствующей появлению и повышению стабильности енольной формы, образующиеся циклогексеноны **5** становятся реакционноспособными. В условиях, препятствующих дегидратации циклогексанонов **3**, комплексообразования не наблюдается, а реакции О-алкилирования протекают крайне медленно и по обеим гидроксильным группам.



Ротамерия ацетильных заместителей циклогексанонов **1** обуславливает два направления внутримолекулярной кротонизации, приводящей к образованию бицикло[3.3.1]нонандиенонов **6,7** с преобладанием изомера **6**.

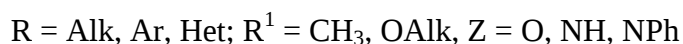
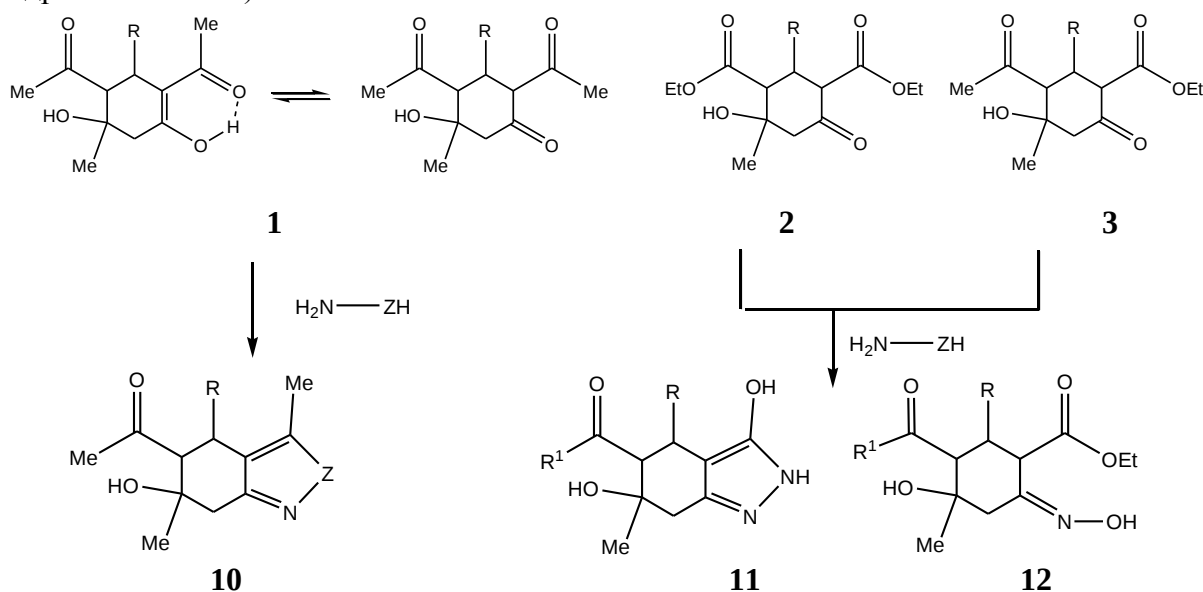


Строение продуктов взаимодействия соединений **1-3** с аминами – енаминов **8** и диенаминов **9** установлено с помощью ИК, ЯМР 1H спектроскопии, РСА [2, 3].

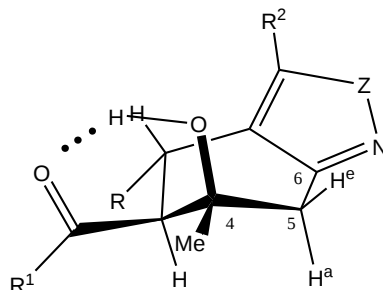


В ИК спектрах енаминов **8** ключевыми сигналами являются полосы валентных колебаний вторичной аминогруппы ($3100\text{--}3400\text{ см}^{-1}$), гидроксильной группы ($3588\text{--}3440\text{ см}^{-1}$), несопряженной карбонильной группы ($1740\text{--}1690\text{ см}^{-1}$) и сопряженной карбонильной групп, вовлеченной в образование внутримолекулярной водородной связи $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$ ($1660\text{--}1570\text{ см}^{-1}$). Спектры диенаминов **9** не содержат полосы валентных колебаний гидроксильной группы, валентные колебания NH-группы находятся в области $3290\text{--}3200\text{ см}^{-1}$, присутствуют полосы поглощения карбонильных функций ($1736\text{--}1710$, $1646\text{--}1550\text{ см}^{-1}$) и диенового фрагмента ($1670\text{--}1656\text{ см}^{-1}$). В спектрах ЯМР ^1H наблюдается сдвиг протона аминогруппы в слабое поле ($9.88\text{--}14.56$ м.д.) вследствие наличия квазиароматического кольца за счет ВВС в енаминокетонном фрагменте. В спектрах диенаминов **9** сигналы протонов аминогруппы проявляются при $10.08\text{--}10.74$ м.д. по той же причине. Характеристичным также является сигнал винильного протона при $6.10\text{--}6.22$ м.д. Особенностью геометрии диенаминов **9**, отличающей их от енаминов **8** и гидроциклогексанонов **1-3**, является трансдиаксиальное расположение заместителей при атомах C3 и C4 вследствие выплощения кольца и, соответственно, трансдиэкваatorialное положение атомов водорода при указанных атомах. Об этом свидетельствует малая константа спин-спинового взаимодействия J_{34} $0\text{--}1$ Гц.

Направление реакций циклогексанонов **1-3** с бинуклеофильными реагентами определяется реакционной способностью карбонильных групп. На основе циклогексанонов **2,3** образуются гетероциклические соединения (**11,12**) только при взаимодействии с наиболее активными бинуклеофильными реагентами (гидразинами). Наличие 1,3-дикетонного фрагмента в циклогексанонах **1** позволяет синтезировать на их основе гетероциклы (**10,11**) в реакциях и с более слабым бинуклеофильным реагентом (гидроксиламином).



В ИК спектрах изоксазолов **10** ($Z=O$) и тетрагидроиндазолов **10** ($Z=NH$), **11** имеются полосы колебаний связи $C=N$ ($1640-1625\text{ см}^{-1}$), карбонильной группы ацетильного заместителя ($1704-1696\text{ см}^{-1}$), вторичной аминогруппы ($3272-3196\text{ см}^{-1}$), спиртовой ($3528-3400\text{ см}^{-1}$) и енольной (для соед. **11** $2600-2570\text{ см}^{-1}$). ИК спектры оксимов **12** имеют полосы валентных колебаний связи $C=N$ ($1628-1616\text{ см}^{-1}$), две интенсивных полосы валентных колебаний $C=O$ сложноэфирных заместителей ($1736-1728\text{ см}^{-1}$ и $1716-1696\text{ см}^{-1}$), OH групп алицикла и оксимного фрагмента ($3532-3070\text{ см}^{-1}$).



$R = \text{Alk, Ar, Het}; R^1 = \text{CH}_3, \text{OAlk}, Z = \text{O, NH, NPh}$

В спектрах ЯМР ^1H соединений **10-11** присутствуют сигналы протонов при третьем углеродном атоме ($3.17-2.95\text{ м.д.}$), при атоме C^2 ($4.87-4.07\text{ м.д.}$) с КССВ $J_{23}=9.56-10.96\text{ Гц}$, геминальные протоны при C^5 проявляется двумя сигналами в области $2.95-2.10\text{ м.д.}$, гидроксильной группы при $3.01-2.52\text{ м.д.}$. Протоны при атоме азота в тетрагидроиндазолах **10** ($Z=NH$), **11** находятся при $2.61-3.31\text{ м.д.}$. Спектры тетрагидроиндазолов **11** и изоксазолов **12** содержат сигнал геминальных протонов при C^5 ($2.68-3.04\text{ м.д.}$) с константой связывания $J = 15-16\text{ Гц}$. Кроме того, между аксиальным протоном при атоме C^5 и протоном гидроксильной группы ($3.54-3.66\text{ м.д.}$) имеется дальнейшее взаимодействие с константой связывания $J = 2-3\text{ Гц}$, что подтверждает их W-расположение.

Приведенные данные по строению поликарбонильных соединений циклогексанового ряда указанных типов и продуктов их превращений сделаны на основе комплексного исследования различными методами большого числа соединений каждого класса и могут являться своеобразным справочным материалом при установлении строения однотипно построенных веществ.

Литература

1. Кривенько А.П., Сорокин В.В. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2004. № 12. с.2670-2674.
2. В.В.Сорокин, Э.А.Григорьева, Н.В.Повлевина, А.П.Кривенько, С.Ф.Солодовников // *Журн. структ. хим.* 2007. Т.48. № 5. С. 1037-1041.
3. А.П.Кривенько, В.В.Сорокин, К.Ю.Супоницкий // *Журн. структ. хим.* 2006. Т.47. № 3. С. 598-601.

Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского, Саратов, sorokinvv@info.sgu.ru

В.Е. Субботин, В.В.Сорокин, А.П. Кривенько

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ АЦЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОГЕКСАНОНКАРБОКСИЛАТОВ

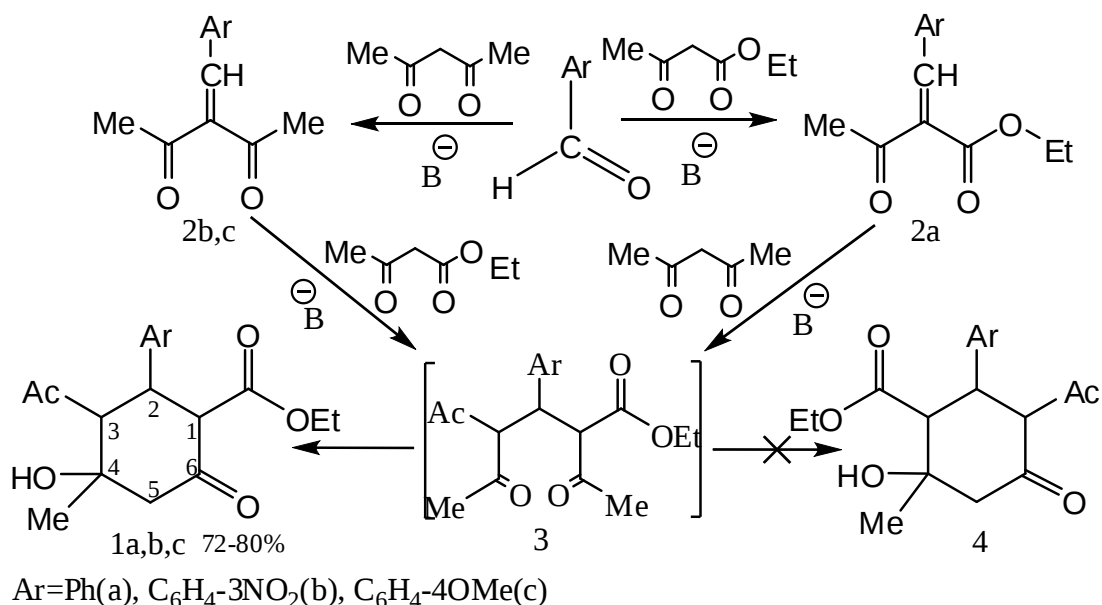
К настоящему времени функциональноразмещенные циклогексаны - алкил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-Аг-циклогексан-1,3-карбоксилаты и 2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метил-3-

Аг-циклогексаноны с одинаковыми заместителями (Ac или COOR) достаточно хорошо изучены; в частности, их синтез и превращения под действием бинуклеофильных реагентов, в том числе и приводящие к образованию гетероциклических систем [1]. Соединения, имеющие в своей структуре карбонилсодержащие заместители различного характера (Ac и COOR) представлены в литературе в единичных публикациях [2]. Описан их синтез, а реакции практически не изучены. Работы в указанном направлении могут привести к получению новых карбо- и гетероциклических соединений в том числе и практически значимых.

В данной работе найдены условия синтеза новых представителей ряда этил-3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-Аг-циклогексанкарбоксилатов (1) и представлены результаты изучения их взаимодействия с гидроксиламином.

Путь синтеза соединений 1 включает конденсацию альдегидов (бензальдегид, анисовый альдегид, 3-нитробензальдегид) с метиленовой компонентой (ацетоуксусный эфир, ацетилацетон), с образованием непредельных 1,3-диоксосоединений 2a или 2b, c, последующую реакцию Михаэля с внутримолекулярной альдолизацией интермедиата 3 (схема 1). Продукты реакции были получены с выходами до 80%, а их строение (а не альтернативных карбоксилатов 4) установлено спектральными и химическими методами.

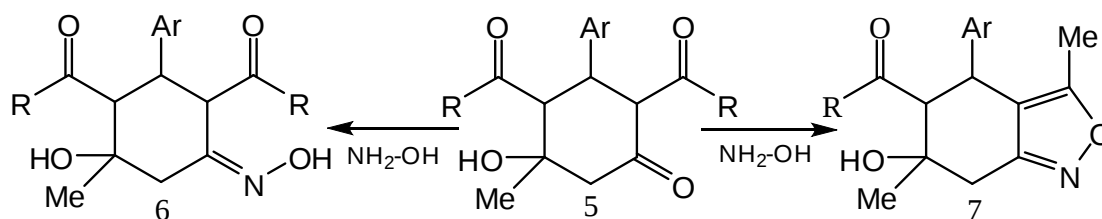
Схема 1



В ИК-спектрах соединений 1 присутствуют интенсивные полосы валентных колебаний гидроксильной группы (3430 см⁻¹), трех различных карбонильных групп (1707 см⁻¹, 1711 см⁻¹, 1735 см⁻¹), ацетильной, алициклической и сложноэфирной.

В ЯМР¹H-спектрах присутствуют сигналы протонов ацетильной (3H, s, CH₃ 1.09-1.12 м.д.), сложноэфирной группы (3H, t, CH₃ 1.71-1.69 м.д.; 2H, m, CH₂ 4.07-4.05 м.д.), H¹ (1H, d, 3.67-3.64 м.д.), H² (1H, t, 3.87-3.86 м.д.), H³ (1H, d, 3.26-3.23 м.д.), гидроксильной группы (1H, s 2.02-2.08 м.д.), метильной группы (3H, s 1.32-1.33 м.д.), H^{5a,e} (2H, d, 2.60-2.45 м.д.), что согласуется с рассчитанными спектрами. Однако спектральные данные не могут однозначно указать положение сложноэфирной и ацетильной групп.

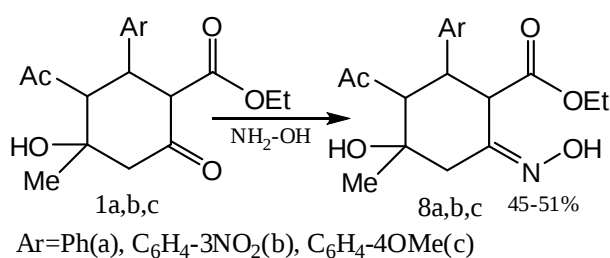
Решить этот вопрос мы попытались учитывая ранее полученные нами данные [1] по различному химическому поведению ацетил- и этоксикарбонилзамещенных циклогексанонов в реакциях с нуклеофильными реагентами. Было показано, что соединения 5, содержащие β-кетозфирный фрагмент, с гидроксиламином образуют оксимы 6, а при наличии 1,3-дикетонного фрагмента имеет место гетероциклизация, приводящая к изоксазолам 7, что может быть использовано для определения положения заместителей в соединениях 1a,b,c (схема 2).



R=OEt (6), Me (7)

При кипячении соединений 1a,b,c с гидросиламином солянокислым в растворе этилового спирта наблюдалось нуклеофильное замещение карбонильной группы алицикла с образованием этил-3-ацетил-2-Ar-4-гидрокси-4-метил-6-гидроксииминоциклогексан-карбоксилатов (8a,b,c) с выходами 45-51%, что свидетельствует в пользу предложенного строения субстратов (схема 3).

Схема 3



Ar=Ph(a), C₆H₄-3NO₂(b), C₆H₄-4OMe(c)

В ИК-спектрах соединений 8a,b,c присутствуют полосы валентных колебаний гидроксильных групп – оксимной (3220-3254 см⁻¹), спиртовой (3475-3501 см⁻¹), двух карбонильных групп – ацетильной (1703-1708 см⁻¹) и сложноэфирной (1725-1728 см⁻¹), связи N=C, (1356-1377 см⁻¹).

Таким образом, осуществлен синтез ранее не известных представителей ряда этил-3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-Ar-циклогексанкарбоксилатов и установлено их строение.

Литература

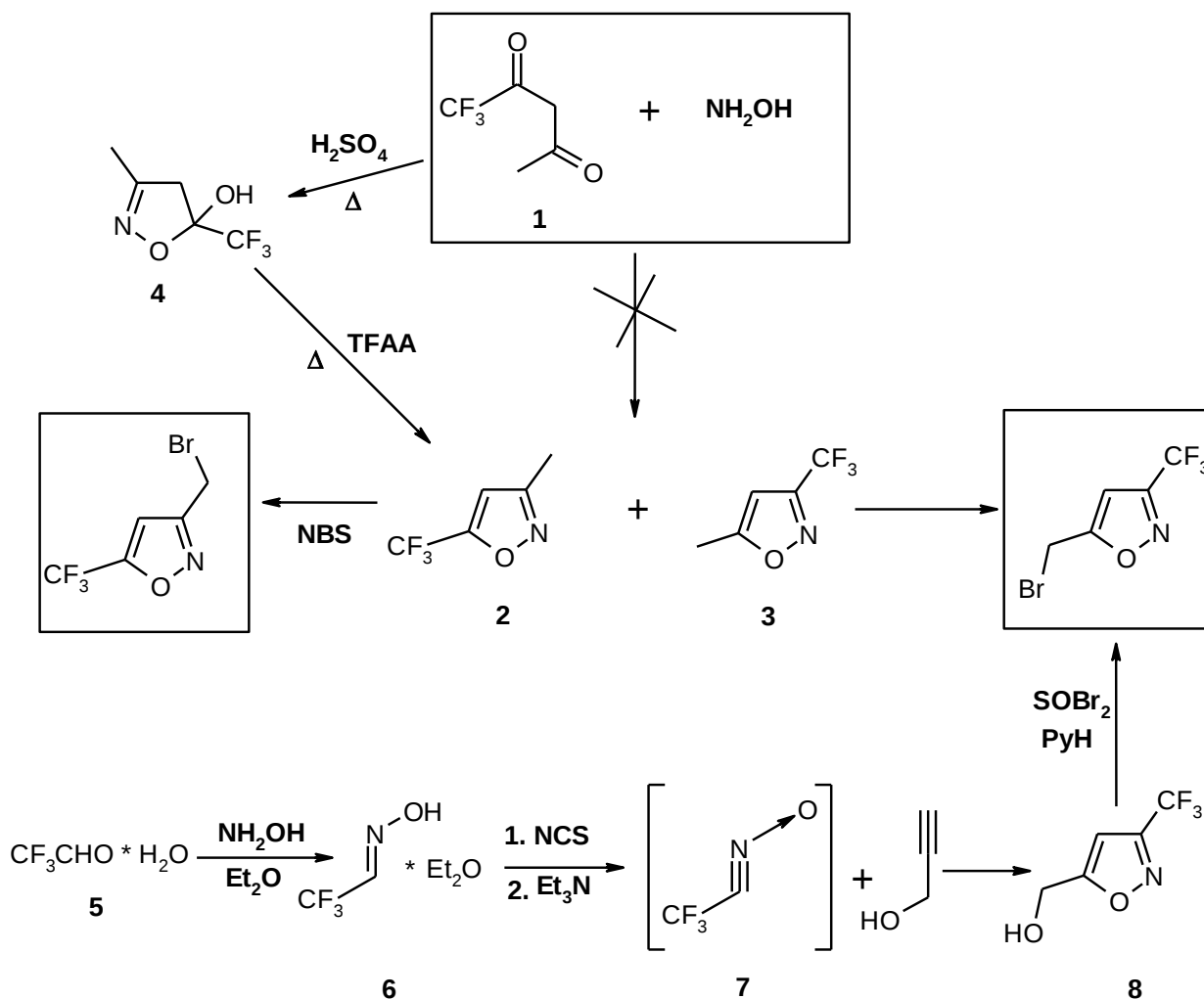
1. Кривенько А.П., Сорокин В.В. // *ЖОрХ*. 1999. Т.35, вып.8. С.357-397.
2. Емелина Е.Е., Гиндин В.А., Ершов Б.А. // *ЖОрХ*. 1987. Т.23. Вып.12. С.2565-2570.

Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, Саратов, E-mail: Ubique@rambler.ru

И.В. Тайдаков, С.С. Красносельский

НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ ИЗОМЕРНЫХ 3(5)-ТРИФТОРМЕТИЛ-5(3)-(БРОММЕТИЛ)ИЗОКСАЗОЛОВ

Производные пятичленных азотистых гетероциклов, несущие реакционноспособные группировки, представляют большой интерес в качестве исходных веществ ("билдинг-блоков") для получения соединений, обладающих выраженной физиологической активностью, причем, введение фторсодержащих заместителей зачастую резко повышает активность такого рода соединений [1].



Взаимодействие дикетонов с гидроксиламином является общим методом синтеза замещенных изоксазолов. В общем случае направление реакции определяется природой заместителей в кетоне, и в случае несимметричных кетонов, приводит к образованию смеси изомерных продуктов. Согласно данным публикации [2], посвященной взаимодействию 1,1,1-трифтор-2,4-пентандиона (1) с гидроксиламином в присутствии кислых катализаторов, продуктом реакции является смесь изомерных 3(5)метил-5(3)-трифторметилзоксазолов (2 и 3) в соотношении 33:67, бромированием которых планировалось синтезировать целевые соединения.

К сожалению, нам не удалось воспроизвести эти результаты – в качестве единственного продукта реакции был выделен 3-метил-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-5-изоксазол (4), причем подбором условий проведения реакции, выход этого продукта удалось поднять до 60-70 %. Образование заметного количества изоксазолов не было зафиксировано ни в одном случае. Тем не менее, путем длительного кипячения соединения 4 в большом избытке трифторуксусной кислоты (TFAA) удалось синтезировать 3-метил-5-(трифторметил)изоксазол (2) в чистом виде, хотя и с небольшим выходом. Радиальное бромирование этого соединения N-бромсукцинимидом (NBS) в CCl_4 позволяет получить целевое соединение – 3-(бромметил)-5-(трифторметил)изоксазол.

Как было показано выше, изомерное соединение – 5-(бромметил)-3-(трифторметил)изоксазол не может быть получен путем бромирования продуктов

взаимодействия 1,1,1-трифтор-2,4-пентандиона с гидроксиламином, поэтому нам показалось целесообразным использовать для его синтеза реакцию циклоприсоединения трифторметилнитрилоксида **7** к соответствующему ацетиленовому производному. В литературе описаны несколько путей приготовления соединения **7** [3,4], но наиболее удовлетворительные результаты достигаются при использовании следующей модифицированной нами последовательности превращений: гидрат трифторацетальдегида **5** переводят в оксим **6**, который легко выделяется перегонкой в виде устойчивого комплекса с диэтиловым эфиром состава (3:4 по молям). Далее он хлорируется N-хлорсукцинимидом (NCS) в среде диметилформамида и без выделения обрабатывается основанием в присутствии соединения-диполярофила, в качестве которого лучше всего использовать пропаргиловый спирт.

Ацетиленовые галогениды (пропаргилхлорид или бромид) менее пригодны, так как дают сложные смеси продуктов. Полученный таким образом 5-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)изоксазол **8** может быть превращен в бромид обработкой тионилбромидом в присутствии пиридина или PPh_3/CBr_4 .

Синтезированные таким образом изомерные трифторметил(бромметил)изоксазолы представляют собой относительно устойчивые жидкие соединения, обладающие сильным раздражающим действием и легко вступающие в обычные для бензильных галогенидов реакции нуклеофильного замещения. Все выделенные соединения охарактеризованы данными спектроскопии ЯМР - H^1 , C^{13} , F^{19} , а также данными масс-спектроскопии.

Литература

1. Фурин Г.Г. / Фторсодержащие гетероциклические соединения. Синтез и применение. Новосибирск. "Наука". 2001.
2. Sloop J.C., Bumgardner C.L., Loehle W.D. // J. Fluor. Chem. 2002. V.118. P. 135-147.
3. Middleton W.J. // J. Org. Chem. 1984. V.49. P.919-922.
4. Tanaka K., Masuda H., Mitsunashi K. // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1984. V.57. № 8. P.2184-2187.

ФГУП "Государственный научный центр по антибиотикам", Москва, thiophene@mail.ru

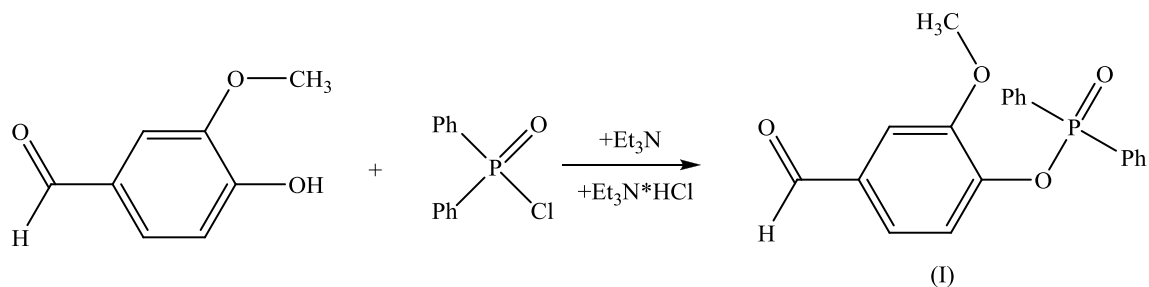
В.Н. Тесля, Е.И. Григорьева, А.Н. Васильев, М.П. Осипова, Т.В. Васильева

ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ФОСФОРИЛИРОВАННОГО ВАНИЛИНА

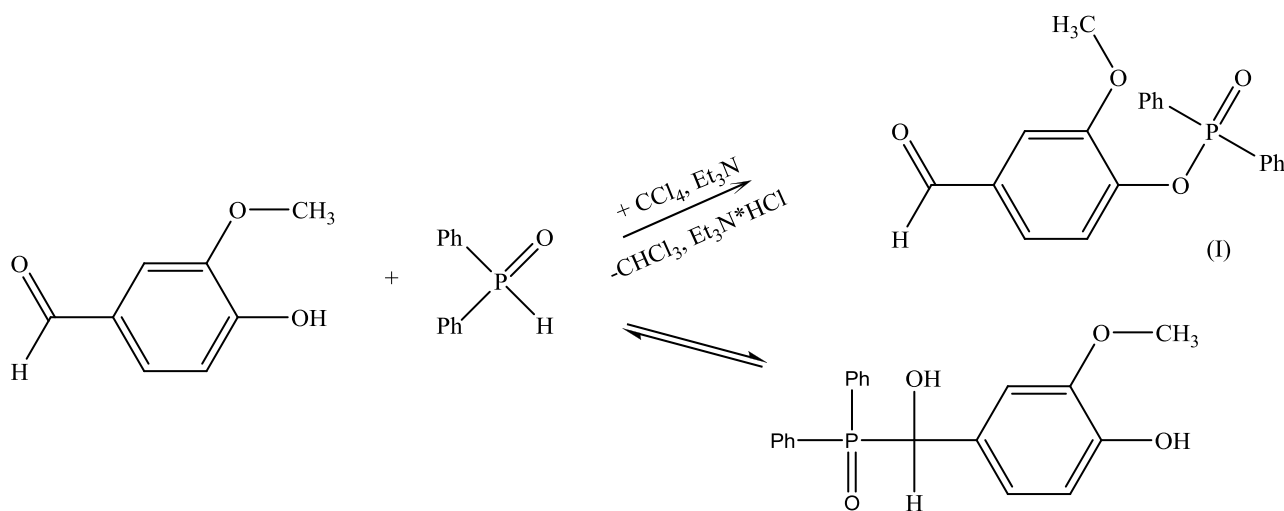
Производные гидразина привлекают внимание как перспективные исходные реагенты в синтезе полимеров, различных азотистых гетероциклов и биологически активных соединений. Особый интерес представляют производные природного альдегидофенола - ванилина.

В развитие исследований полифункциональных фосфорсодержащих соединений нами осуществлено фосфорилирование ванилина, изучены закономерности конденсации фосфорсодержащих альдегидов с гидразином, тиосемикарбазидом и гетероциклизация полученных азотсодержащих производных.

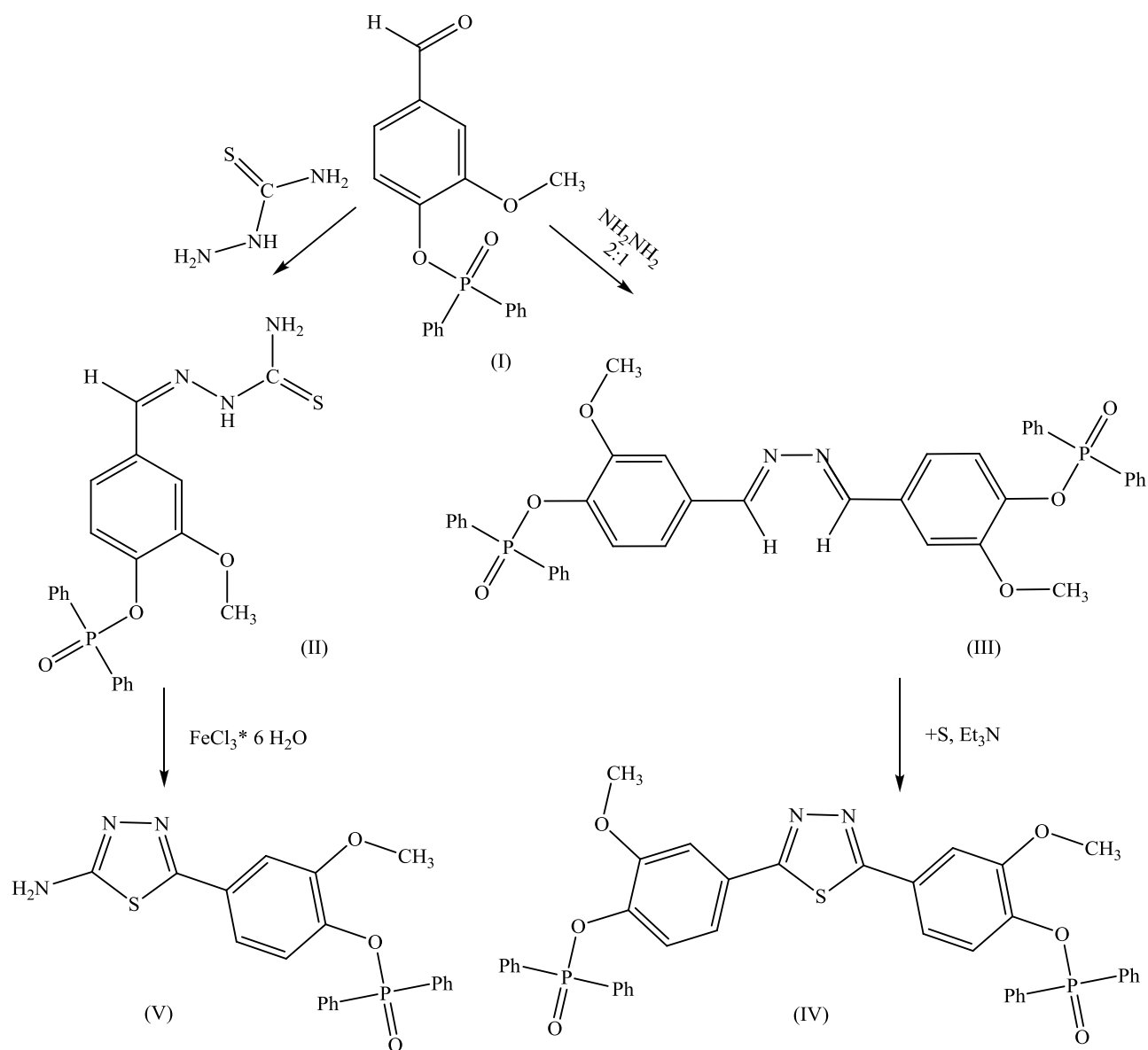
Фосфорилирование ванилина проводили по методам Милобендского-Сахновского и Тодда-Аттертона. Взаимодействие ванилина с хлорангидридом дифенилфосфиновой кислоты в среде абсолютного бензола в присутствии триэтиламина (метод Милобендского-Сахновского) протекает как нуклеофильное замещение у атома фосфора с количественным образованием 3-метокси-4-дифенилфосфинилоксибензальдегида (I), т.пл. 89 °C (из этанола).



По Тодду-Аттертону фосфорилированный ванилин (I) получается с меньшим выходом, вероятно из-за возможности протекания реакции по двум реакционным центрам:



Конденсация 3-метокси-4-дифенилфосфинилоксибензальдегида (I) с тиосемикарбазидом и гидразином в кипящем этаноле приводит к образованию производных по карбонильной группе - тиосемикарбазона (II), гидразона или азина (III) в зависимости от выбранного соотношения реагентов. Фосфорсодержащий азин (III) получен также фосфорилированием азина ванилина в условиях реакции Милобендского-Сахновского.



В ИК-спектрах (I-V) отсутствуют поглощения фенольных гидроксильных групп, участвующих в образовании водородных связей, и имеются интенсивные поглощения в области 1240 см^{-1} ($\text{P}=\text{O}$) и $1020\text{--}1060\text{ см}^{-1}$ ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$).

Длительное нагревание азина (III) с элементарной серой в толуоле в присутствии триэтиламина приводит к гетероциклизации с образованием 2,5-бис(3-метокси-4-дифенилфосфинилокси)фенил-1,3,4-тиадиазола (IV).

Другим доступным способом синтеза 1,3,4-тиадиазолов является гетероциклизация тиосемикарбазонов. Нами изучена окислительная циклизация тиосемикарбазона фосфорилированного ванилина (II) с помощью гексагидрата хлорида железа(III), приводящая к 2-амино-5(3-метокси-4-дифенилфосфинилокси)фенил-1,3,4-тиадиазолу (V) с высоким выходом.

Сочетание в молекулах соединений (IV-V) тиадиазольного кольца и фосфинильных групп позволяет ожидать проявления биологической активности. Наличие NH_2 -группы в тиадиазольном кольце (V) позволяет рассматривать его как перспективный синтон. Структура соединений подтверждена комплексом спектральных исследований, выполненных на приборах ЦКП ЧР.

MUTANT HUNTINGTIN PROTEIN CAUSES AXONAL TRAFFICKING DEFECT IN HUNTINGTON'S DISEASE

Huntington's Disease (HD) is a hereditary autosomal dominant disorder in which the underlying mutation is an expanded CAG repeat in exon 1 of the coding region of the *HD* gene. The CAG triplet encodes the amino acid glutamine in the gene product called huntingtin (htt). The mutant htt (mhtt) has elongated polyglutamine (polyQ) stretch in the N-terminal region (> 37 units) that affects its interaction with htt-binding proteins and makes them susceptible to aggregation. The onset of HD usually happens in the fourth and fifth decades of life. The phenotype is characterized by loss of medium spiny neurons in the striatum, cognitive deterioration and motor dysfunction. The CAG expansion process is dynamic, and growth of the CAG tract can occur in the germ cells and in somatic cells with age. The elongated polyQ tract generates mhtt with increasingly aberrant properties. In patients, the progressive toxicity of HD is manifested by a phenomenon called anticipation where the onset of the disease inversely correlates with the length of the polyQ tract.

While mutation analysis and transgenic animal models for HD have unequivocally identified the expanded polyQ tract as key for toxicity, the mechanism by which mhtt progressively kills brain cells is poorly understood. PolyQ regions self-associate to form polar zippers, the β -strands capable to assemble into sheets or barrels using hydrogen bonds and promote aggregation. In HD-affected areas of the caudate and cortex, immunochemical detection reveals that mhtt forms high molecular weight complexes and inclusion bodies. Thus, despite an incomplete understanding of toxic mechanism, it is generally accepted that in HD alteration of protein-protein interactions and/or sequestration of cellular targets are likely to be early causative events of the neuronal dysfunction and death.

A major gap in our understanding of the disease mechanism is the absence of a known function for normal huntingtin. Htt is a very large protein (350 KD) and is ubiquitously expressed throughout the organism. It does not have a discreet subcellular localization. Its interacting partners include nuclear and cytoplasmic proteins involved in a large variety of cellular functions. Using yeast two-hybrid system htt has been found to interact with a large number of proteins involved in axonal and membranous trafficking of vesicles and organelles, among them tubulin, motor proteins kinesin and dynactin, essential endocytic proteins clathrin and caveolin-1. Emerging evidence suggest htt is likely to be a multi-functional protein but one of the important functions could include axonal trafficking. The objective of the present study was to demonstrate that htt plays direct role in fast axonal trafficking in primary striatal neurons from mice, and the mutation abrogates that function.

We have developed the experimental design that allowed us to isolate primary striatal neurons from transgenic mice expressing full-length mhtt. Neurons could be kept in culture for up to 3 weeks. We were able to visualize the axonal transport of vesicles and organelles in these neurons using either differential interference contrast (DIC) or fluorescence confocal microscopy. Utilization of DIC allowed monitoring the movement of different variety of vesicles and organelles in the axons without treating cells with any chemicals. However, application of fluorescent dye, tetramethylrhodamine (TMTR), allowed observation of individual mitochondria (Mito). Neurons were subjected to the real time imaging for 10 min. In all experiments, neurons were maintained under physiological conditions during the entire measurement period. Movement within the axons was recorded to produce a movie. We performed the detailed analysis of the movement patterns, velocities and distances that were covered by vesicles or Mito in control and HD neurons. Our data indicate that in neurons from HD mice, the speed of both endosomes and Mito dropped relative to control neurons by nearly 60% in both the anterograde (from the cell body) and retrograde (towards the cell body) directions. The drop in speed was accompanied by a distinctly different pattern of

motion. We found that the number of particles that move smoothly along the axon dropped significantly in HD neurons comparing to control cells. Vesicles in HD neurons move in “stop-and-go” pattern with lots of time spent at stops and pauses. Thus, expression of mutant htt alters axonal trafficking of endosomes and Mito in embryonic neurons early in development prior to the onset of any symptoms associated with HD.

To evaluate whether axonal trafficking defect caused by expression of mhtt persists *in vivo*, we compared the uptake of neuro-tracer Fluoro-Gold (FG) in the striatum in live control and HD adult mice. FG labeling is a sensitive measure of trafficking efficiency and neuronal integrity because accumulation of the tracer in cell bodies depends on retrograde transport in intact axons. FG was injected into substantia nigra of 5-months old animals, mice were allowed to recover, and uptake in the striatum was monitored by observing the fluorescence intensity in brain slices from animals sacrificed 1-3 days after the injection. At this age, HD mice do not display any movement disorder and are indistinguishable from control animals. We found striking differences in striatal staining between control and HD mice at one day after injection in all animals tested (n=10). At this time, the intensity of staining in the striatum of HD mice was less than 25% of control animals. By three days, differences in staining intensity between control and HD mice were less obvious suggesting that the defect in neurons from HD animals was not in the uptake but in the movement of FG. These data provided direct evidence that expression of mhtt slows vesicular trafficking not only in embryonic neurons *in vitro* but also in adult animals *in vivo*. Moreover, impairment of trafficking occurred before measurable onset of symptoms associated with neuronal loss in HD mice.

We next addressed whether the trafficking defect imparted by mhtt was due to a loss of normal htt function or gain of a new function. If trafficking was a normal function of htt, then loss of htt should mimic the trafficking defects found in animals expressing mhtt. We visualized trafficking of MT in embryonic (E17) striatal neurons from htt knock-out (KO) mice and compared it to HD and control neurons. Htt is essential for development; therefore we have utilized the mouse model where Cre-Lox recombination shut down the expression of htt in post-natal animals 2-5 days after they were born. At this stage, we found that roughly 50% of endogenous htt remained in the striatum of KO mice. The analysis of Mito rates, pattern of motion and vesicular dynamics was performed using TMRM staining as for HD neurons. We found that loss of htt mimicked the defect in trafficking observed in neurons expressing mhtt. Loss of wild-type htt resulted in decreased speed of Mito movement in axons, increased number of stops, decreased time that Mito spent in motion, and decreased distances Mito covered between stops. Loss of htt altered Mito dynamics in both the A and R directions. These data provide evidence that normal htt plays a direct role in Mito trafficking and mhtt impairs this function.

We next sought to address the mechanism of trafficking impairment in the presence of mhtt. Htt associates with a number of proteins involved in axonal trafficking. We hypothesized that progressive loss of motility in HD neurons might reflect impairment of motor function due to sequestration of motors and other cytoskeleton components. To test that hypothesis, we isolated high molecular weight complexes (protofibrillar complexes) from human HD brains. The composition of these complexes was determined using subcellular fractionation, gel filtration and Western blot analysis. Indeed, we found that normal htt, motor proteins (kinesin, dynactin) and components of trafficking machinery (tubulin) were sequestered in protofibrillar aggregates in HD patient brains while in the brains of control matching subjects they remain in the soluble cytoplasmic pool. We also established that sequestration of essential components of trafficking machinery correlates with progression of HD in humans. Thus, aggregation caused by expression of mhtt causes functional knock-out of trafficking proteins by depleting them from the cytosolic pool into insoluble aggregates.

If aggregation plays such an important role in trafficking defects in HD neurons, could prevention of aggregation has beneficial effect? We tested whether treatment of primary

striatal neurons from HD mice with tricyclic pyrone (TP) compounds could ameliorate cellular defects caused by mhtt expression. TPs are effective in preventing cell death and intracellular aggregation of amyloid protein precursor associated with Alzheimer's disease. The TP compounds were synthesized based on the structures of pyripyropene, a powerful inhibitor of acyl-CoA:cholesterol O-acyltransferase, and arisugacin, an acetylcholinesterase inhibitor. We tested three active TP compounds (CP2, TP3 and TP4) and one inactive control compound CP13. Structurally, CP2, TP3 and TP4 consist a tricyclic pyranopyrone skeleton and an adenine moiety attached to the isopropyl group of the fused cyclohexane ring.

We found that application of TP compounds prevented aggregation in mhtt-expressing neurons, and restored some cellular defects associated with mhtt expression. Our data suggest treatment with TP compounds has a potential therapeutic application to HD.

We provide direct and functional evidence that htt plays a role in axonal trafficking in mammals, and mutation in htt causes a loss of that function altering trafficking of vesicles and organelles. These defects occurred early in development and are mimicked when htt is lost. Consistent with a progressive loss of function, trafficking motors and Mito components are selectively sequestered by mhtt in human HD brain. Data provide a model for how loss of htt function causes toxicity; mhtt-mediated aggregation sequesters htt leading to loss of Mito motility and eventual Mito dysfunction. Currently, we are evaluating whether prevention of aggregation could restore motor function in HD neurons.

References

1. Trushina E. and McMurray C.T. (2007) *Trafficking defects in Huntington's Disease*. In "Protein trafficking in neurons", Ed. A. Bean, Elsevier Books, p.369-389.
2. Trushina E. and McMurray C.T. (2007) Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Neuroscience*, **145**, 1233-1248.
3. Trushina E., Singh R.D., Dyer, R., Cao, S., Shah, V.H., Parton, R., Pagano R., McMurray C.T. (2006) *Mutant huntingtin inhibits clathrin-independent endocytosis and causes accumulation of cholesterol in vitro and in vivo*. *Hum. Mol. Genet.* **15**, 3578-91.
4. Trushina E., Du Charme J., Parisi J., McMurray C.T. (2006) *Neurological abnormalities in caveolin-1 knock out mice*. *Behav Brain Res.* **172**, 24-32.
5. Trushina E., Dyer R., Badger II J. D., Ure D., Eide L., Tran D.D., Vrieze B.T., Legendre-Guillemain V., McPherson P.S., Mandavilli B.S., Van Houten B., Zeitlin S., McNiven M., Aebersold R., Hayden M., Parisi J.E., Seeberg E., Dragatsis I., Doyle K., Bender A., Chacko C., McMurray C.T. (2004). *Mutant huntingtin impairs axonal trafficking in mammalian neurons in vivo and in vitro*. *Mol. Cell. Biol.* **24**, 8195-8209.
6. Trushina E., Heldebrant M.P., Perez-Terzic C.M., Bortolon R., Kovtun I.V., Badger J.D. II, Terzic A., Estevez A., Windenbank A.J., Dyer R.B., Yao J., McMurray C.T. (2003) *Microtubule destabilization followed by nuclear entry are sequential steps leading to toxicity in Huntington's disease*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 12171-12176.

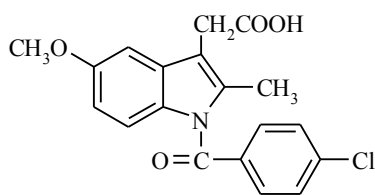
Mayo Clinic and Foundation, Rochester, MN USA, trushina.eugenia@mayo.edu

А.Н. Туманин, В.А. Осянин, П.П. Пурьгин

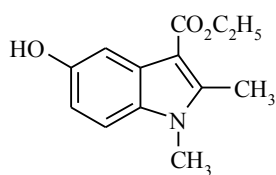
РЕАКЦИИ ФЕНОЛЬНЫХ ОСНОВАНИЙ МАННИХА ИНДОЛЬНОГО РЯДА С 1Н-АЗОЛАМИ

Из литературных источников известно, что ряд производных 5-гидроксииндолов, проявляющих различные виды биологической активности, нашли применение в медицинской практике. Примерами таких препаратов могут быть: индометин —

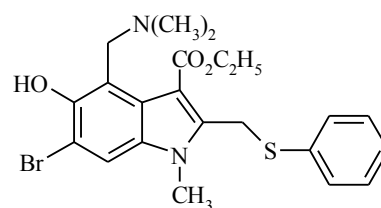
нестероидное противовоспалительное средство; диметилкарбин — гипотензивное средство; арбидол — иммуностимулирующий противовирусный препарат [1].



индометацин

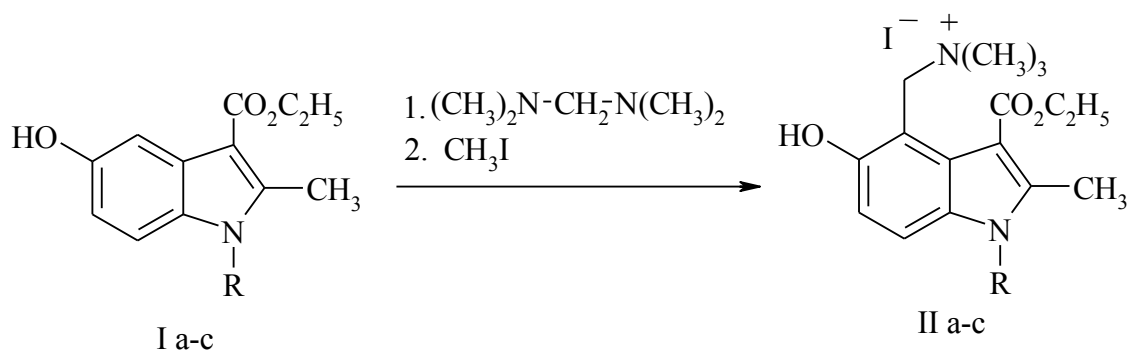


диметилкарбин



арбидол

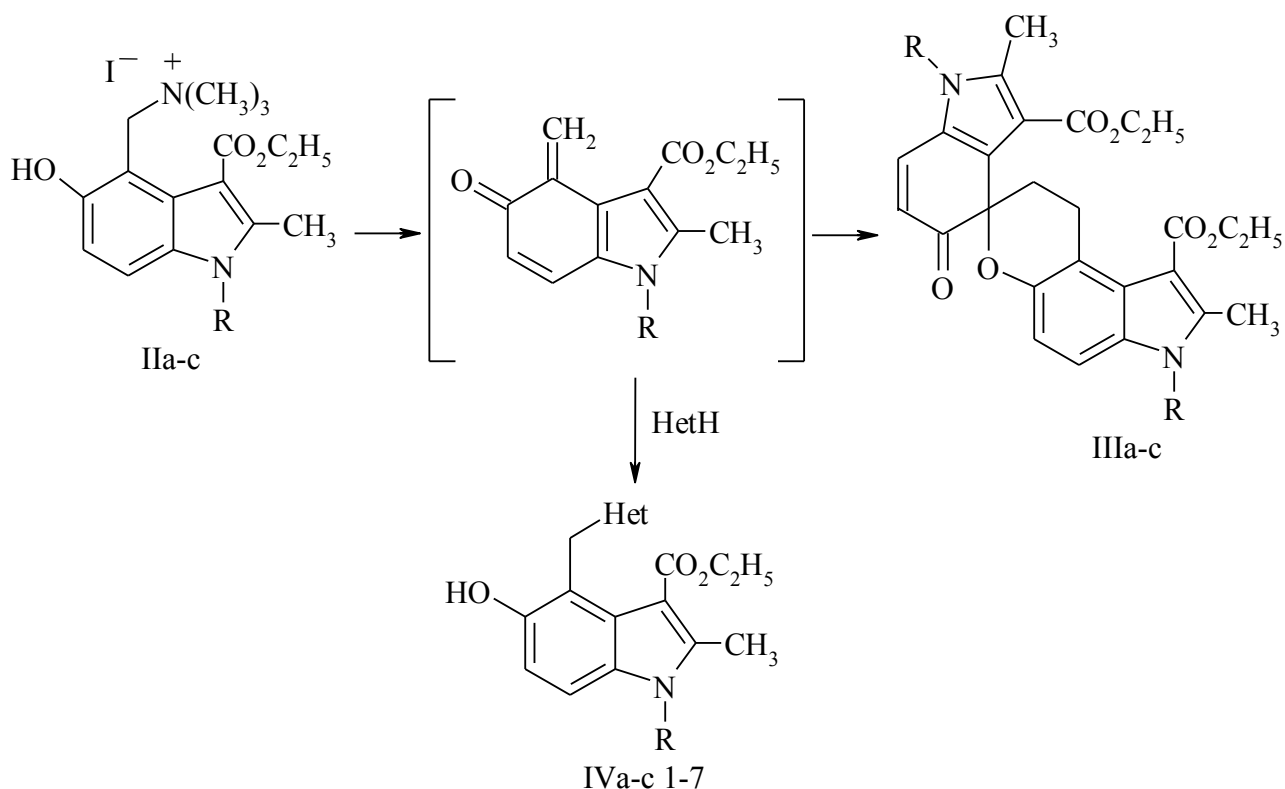
Классическим методом получения полизамещенных производных 5-гидроксииндолов является реакция Неницеску, представляющая собой взаимодействие *para*-бензохинонов с различными енаминокарбонильными соединениями [2]. По данному методу нами получены *N*-замещенные этиловые эфиры 5-гидрокси-2-метил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты **Ia–c**, взаимодействие которых с бис(диметиламино)метаном и кватернизация иодметаном приводит к *N*-замещенным иодидам [3-(этоксикарбонил)-5-гидрокси-2-метил-1*H*-индол-4-ил]триметилметанаммония **IIa–c**.



где R = a - Ph; b - PHCH_2 ; c - *i*-Pr.

Соединения **IIa–c** при нагревании элиминируют триметиламмониййодид с образованием интермедиата, легко вступающего в реакции с различными нуклеофилами, в том числе с 1*H*-азолами, по механизму 1,4-присоединения. При отсутствии нуклеофилов *орто*-метеленхинон димеризуется по механизму [4+2]-циклоприсоединения с образованием димеров **IIIa–c**.

Нами показано, что взаимодействие **IIa–c** со следующими 1*H*-азолами: имидазолом (1), 2-метилимидазолом (2), 1,2,4-триазолом (3), бензимидазолом (4), 2-метилбензимидазолом (5), 2-фенилбензимидазолом (6), 1,2,3-бензотриазолом (7) приводит к *N*-замещенным этиловым эфирам 5-гидрокси-4-(1*H*-азол-1-илметил)-2-метил-1*H*-индол-3-карбоновых кислот **IVa–c 1–7**.



Таким образом, нами разработан удобный метод синтеза 5-гидрокси-4-(1*H*-азол-1-илметил)индолов из доступных реагентов с высокими выходами.

Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства М.: Медицина в 2 томах, 1998.
2. Velezheva V.S., Komienko A.G., Topilin S.V., Turashev A.D., Peregudov A.S., Brennan P.J., // J. Heterocyclic Chem., 2006,.43, 873.

Самарский государственный университет, Самара, hellcat@mail.ru

Самарский государственный технический университет, Самара

Н.М. Тутынина, В.А. Масливец, А.В. Бабенышева, А.Н. Масливец

РЕЦИКЛИЗАЦИИ ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗИНТРИОНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ СН,NH 1,3-БИНУКЛЕОФИЛОВ – МЕТОД ПОСТРОЕНИЯ СПИРО-БИС-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ

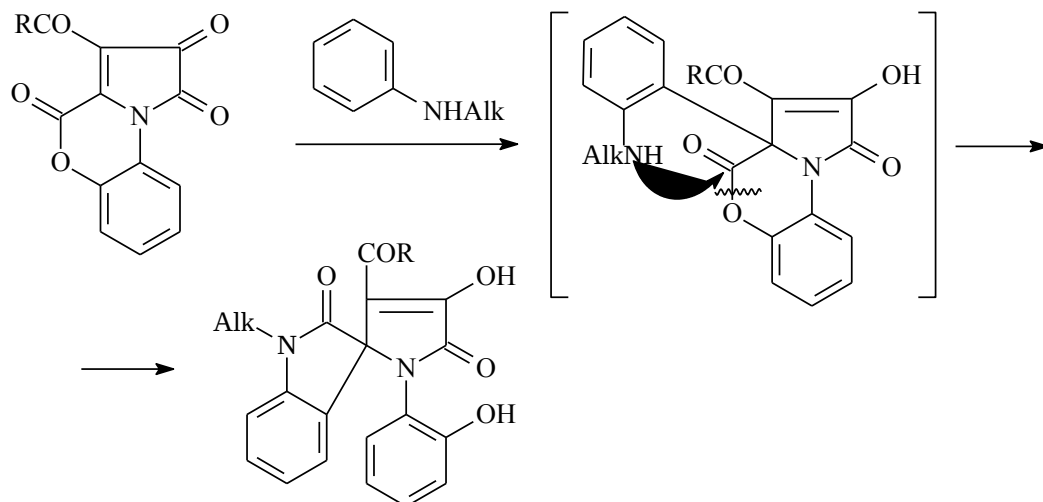
Рециклизации и гетероциклизации гетерено[*a*]пиррол-2,3-дионов под действием и при участии бинуклеофильных реагентов широко применяются как доступный метод построения разнообразных спиро-бис-гетероциклических, конденсированных и мостиковых гетероциклических систем.

Аннелирование пирролдионного цикла бензоксазиновым фрагментом приводит к образованию своеобразной поликарбонильной гетероциклической системы 1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона, которая подвергается расщеплению под действием нуклеофильных реагентов, что позволяет проводить нуклеофильные рециклизации с образованием новых гетероциклических систем. Наличие в молекулах пирролобензоксазинтрионов нескольких примерно равноценных электронодефицитных

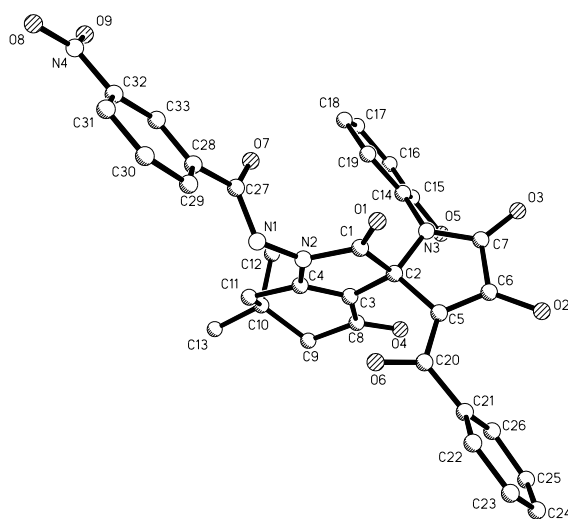
атомов углерода в положениях 1, 2, 4 приводит к возможности образования в реакциях с бинуклеофилами нескольких рядов продуктов. Введение электроноакцепторных ароильных заместителей в положение 3 еще более увеличивает препаративные возможности нуклеофильных превращений пирролобензоксазинтрионов.

В продолжение исследований реакций 3-ароилпирроло[1,2-*d*][1,4]бензоксазин-1,2,4(4*H*)-трионы с 1,4-бинуклеофильными реагентами (о-фенилендиамином, о-аминотиофенолом, о-аминофенолом) изучено их взаимодействие с СН,NH 1,3-бинуклеофилами (N-алкиланилинами, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолином и индолином).

При взаимодействии пирролобензоксазинтрионов с N-алкиланилинами в соотношении 1:1, проводимом путем кипячения в абсолютном бензоле в течение 40-60 мин, образуются замещенные 3'-ароил-1-алкил-4'-гидроксипиррол-2,5'(1*H*)-дионы.



Спектральные характеристики синтезированных спиро[индолин-3,2'-пирролов] и модельного 1-(3-нитробензоиламино)-6,6-диметил-2,4-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-индол-3-спиро-2'-(3'-бензоил-4'-гидроксипиррол-2,5'(1*H*)-дигидро-1'-*H*-пиррола) А, структура которого подтверждена РСА, весьма близки.



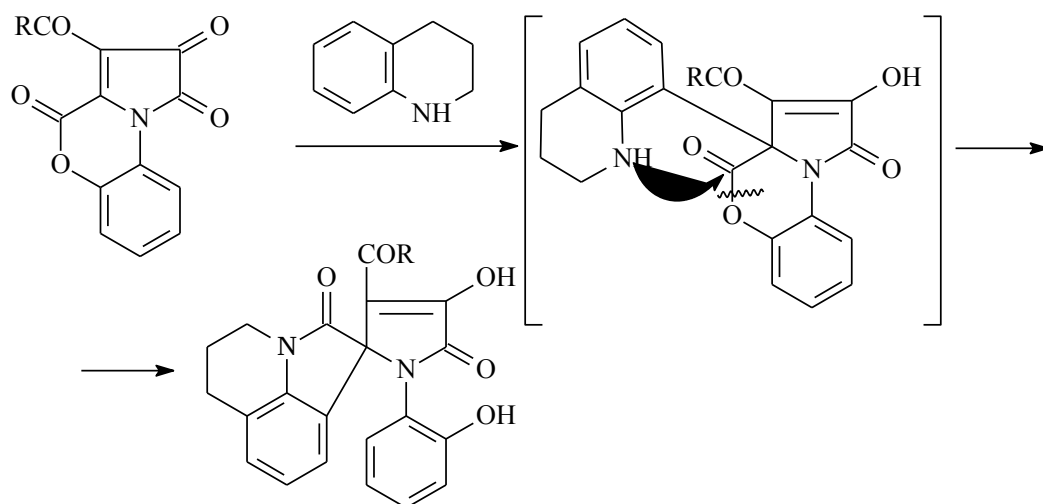
Молекулярная структура соединения А.

По-видимому, на первой стадии взаимодействия происходит присоединение активированной группы о-СН анилинов к атому углерода в положении 3а

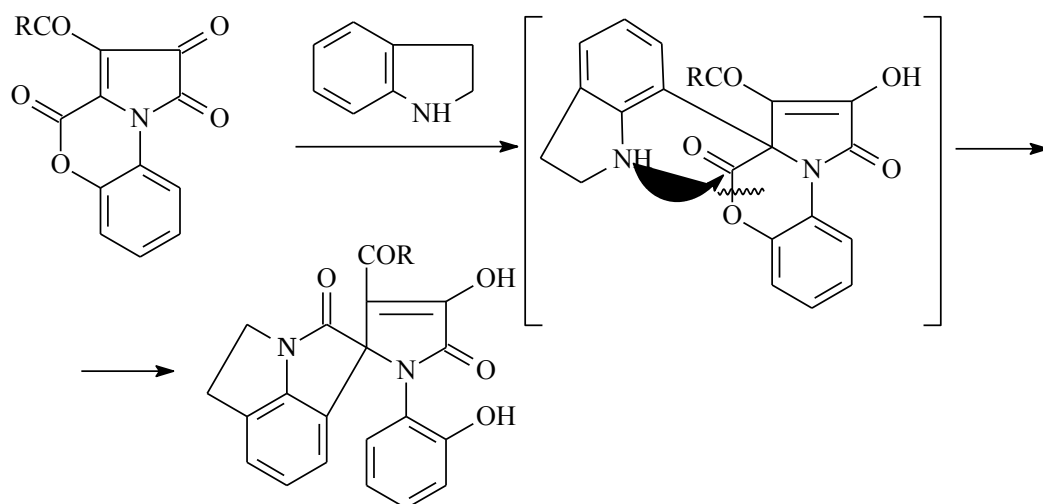
пирролобензоксазинтрионов с последующим замыканием индольного цикла путем внутримолекулярной атаки свободной аминогруппой лактонной карбонильной группы бензоксазинонового цикла и его расщепления по связи C^4-O^5 .

Использование описанной методологии позволило предложить новые методы построения крайне малодоступных гетероциклических систем спиро[пиррол-2,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина] и спиро[пиррол-2,1'-пирроло[3,2,1-*hi*]индола].

При взаимодействии пирролобензоксазинтрионов с 1,2,3,4-тетрагидрохинолином в соотношении 1:1, проводимом путем кипячения в абсолютном бензоле в течение 40-60 мин образуются 3-ароил-4-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-5',6'-дигидроспиро[пиррол-2,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-2',5(1*H*,4'*H*)-дионы.



При взаимодействии пирролобензоксазинтрионов с индолином в соотношении 1:1, проводимом путем кипячения в абсолютном бензоле в течение 40-60 мин образуются 3-ароил-4-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-4',5'-дигидроспиро[пиррол-2,1'-пирроло[3,2,1-*hi*]индол]-2',5(1*H*)-дионы.



В продолжение проведенных исследований планируется распространение использованной методологии для построения других систем гетероциклов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 07-03-96036, 08-03-01032).

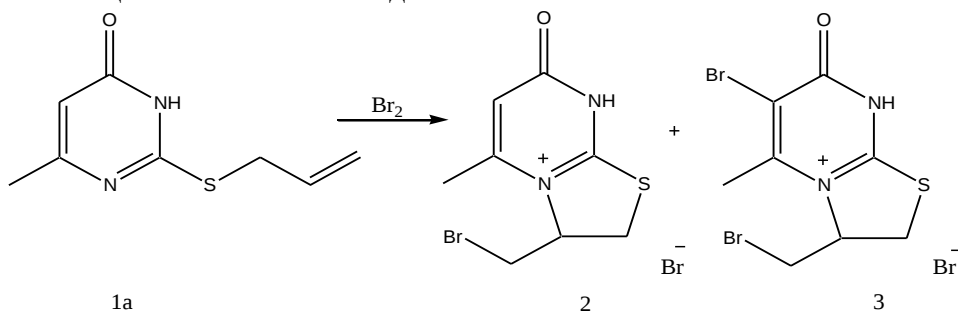
СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ БРОМЦИКЛИЗАЦИИ 2-АЛЛИЛТИО-6-МЕТИЛ-4(3*H*)-ПИРИМИДИНОВ

Ранее [1] было показано, что при взаимодействии 2-аллилтио-6-метил-4(3*H*)-пирииминонов с идом протекает с образованием триодидов 3-иодметил-2,3-дигидро-тиазоло[3,2-*a*]пириимидиневых систем. Практически одновременно появились сообщения [2,3,4] о взаимодействии 2-аллилтио-4(3*H*)-пирииминонов с бромом.

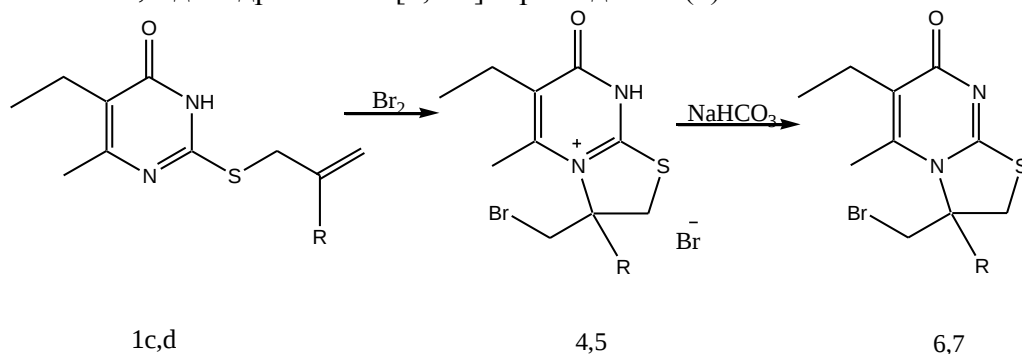
В настоящей работе изучено взаимодействие брома с 2-аллилтио-6-метил-4(3*H*)-пирииминоном (1а), 2-металлилтио-6-метил-4(3*H*)-пирииминоном (1б), 2-аллилтио-6-метил-5-этил-4(3*H*)-пирииминоном (1с) и 2-металлилтио-6-метил-5-этил-4(3*H*)-пирииминоном (1д). Соединения 1а-д синтезированы взаимодействием соответствующих натриевых солей 2-тиорацитов с галогеналлилами в воде при комнатной температуре.

В работе [4] показано, что соединение 1а взаимодействует с бромом в уксусной кислоте с образованием бромида 3-бромметил-5-метил-7-оксо-2,3-дигидро-8*H*-тиазоло[3,2-*a*]пириимидиния (2).

Нами установлено, что при взаимодействии соединения 1а с бромом реакция протекает как по кольцу в положение 5, так по винильной группе с образованием смеси соединений. По данным ПМР при бромировании аллилсульфида 1а при эквимольном соотношении исходных соединений в реакционной смеси имеются соединения 2 и бромид 6-бром-3-бромметил-5-метил-7-оксо-2,3-дигидро-8*H*-тиазоло[3,2-*a*]пириимидиния (3). При трехкратном избытке брома бромид 2 отсутствует, но имеется бромид 3, который был выделен с выходом 30%. В спектре ПМР его отсутствует сигнал протона пирииминового цикла в области 6 м.д.

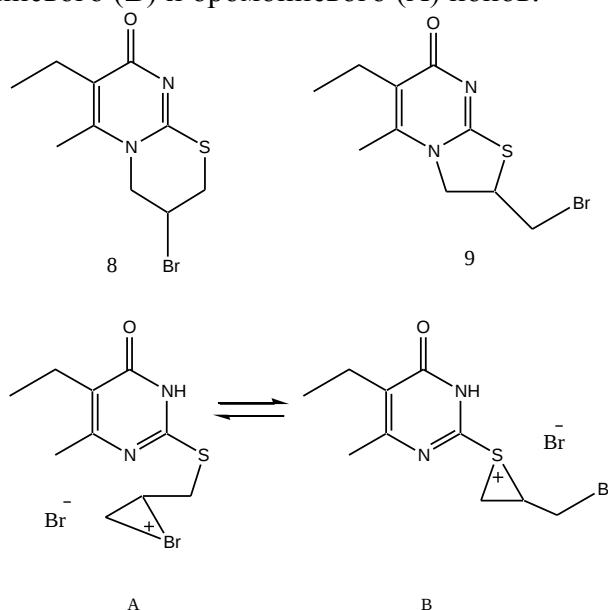


Бромирование соединений 1с и 1д также протекает с образованием соответствующих бромидов. Из реакционной смеси были выделены бромид 3-бромметил-5-метил-6-этил-7-оксо-2,3-дигидро-8*H*-тиазоло[3,2-*a*]пириимидиния (4) и бромид 3-бромметил-3,5-диметил-7-оксо-2,3-дигидро-8*H*-тиазоло[3,2-*a*]пириимидиния (5) соответственно, которые под действием водного раствора гидрокарбоната натрия переходят в 3-бромметил-5-метил-6-этил-7-оксо-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пириимидин (6) и 3-бромметил-3,5-диметил-7-оксо-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пириимидиния (7).



В спектре ПМР бромида 5 протоны SCH_2 - и CH_2Br -групп образуют два АВ-квартета (3.437, 3.590, 3.706, 3.858 м.д. – SCH_2 ; 4.006, 4.156, 4.212, 4.360 м.д. – CH_2Br). Протоны двух метильных групп (3- CH_3 и 5- CH_3) образуют синглеты при 1.80 и 2.40 м.д., а протоны этильной группы образуют триплет при 0.95 м.д. и квартет при 2.38 м.д. В спектре ПМР бромида 4 сигналы протонов SCH_2 - и CH_2Br -групп накладываются и образуют сложный мультиплет в области 3.5-4.1 м.д., а сигнал протона 3-Н образует мультиплет с центром при 5.50 м.д..

Следует отметить, что в реакционной смеси при бромировании 2-аллилтио-6-метил-5-этил-4(3*H*)-пиримидинона методом хромато-масс-спектрометрии нами обнаружены еще два вещества (времена удерживания 8.45 и 8.56 мин) изомерные основанию 6 (время удерживания 7.86 мин). Общая массовая доля этих двух веществ относительно соединения 6 составляет 20%. Мы предполагаем, что этими веществами являются 2-бромметил-5-метил-6-этил-7-оксо-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидин (9) и 3-бром-6-метил-7-этил-8-оксо-3,4-2*H*-[1,3]тиазино[3,2-*a*]пиримидин (8), которые могут образоваться из тирианиевого (В) и бромнииевого (А) ионов.



Литература

1. Ким Д.Г., Шмыгарев В.И. // ХГС. 1995. С.211-213.
2. Ким Д.Г., Слепухин П.А., Андреев В.О. // Тез. докл. XX Всероссийской конф. по химии и технологии органич. соед. серы. Казань, 1999. – С. 181
3. Ким Д.Г. Автореф. Докт. дис. УГТУ – УПИ, 2004.
4. Сливка Н.Ю., Геваза Ю.И., Станинец В.И. // ХГС. 2004. С. 776-783.

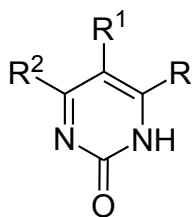
Южно-Уральский государственный университет

А.А. Фесенко, П.А. Соловьев, А.Д. Шуталев

НОВЫЙ ОБЩИЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ 5-АЦИЛ- И 5-АРИЛСУЛЬФОНИЛЗАМЕЩЕННЫХ 1,2-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2-ОНОВ

1,2-Дигидропиримидин-2-оны (**1a**) являются доступным и хорошо изученным классом гетероциклических соединений. В то же время 5-ацил- (**1б**) и, особенно, 5-арилсульфонил-замещенные 1,2-дигидропиримидин-2-оны (**1в**) исследованы в

значительно меньшей степени. Это связано с тем, что известные методы синтеза 1,2-дигидропиримидин-2-онов **1a**, включающие гетероциклизации (C-C-C-N-C-N)-, (C-C-C-N + C-N)- и (C-C-C + N-C-N)-типов, дегидрирование и окисление соответствующих 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов, гидролиз 2-алкоксипиримидинов, нередко оказываются малопригодными для получения **1b,в**.



1a R¹ = H, алкил, арил и т.д.

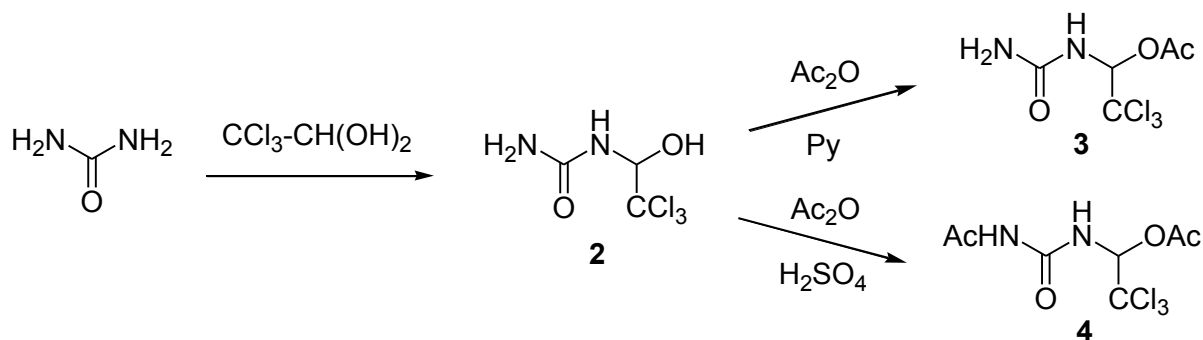
1b R¹ = C(O)R', COOR', C(O)NR'R'' и т.д.

1в R¹ = SO₂Ar

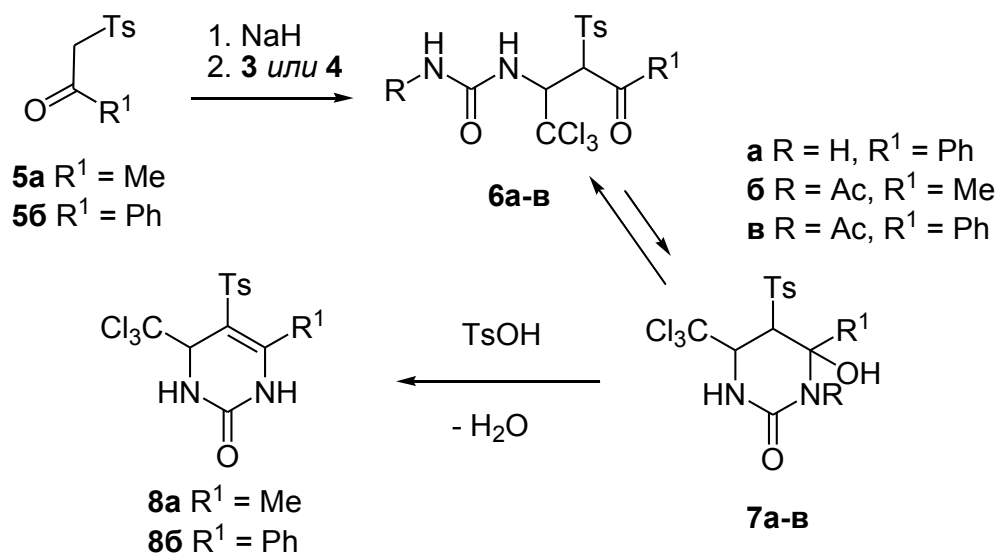
R, R² = H, алкил, арил, гетероарил и т.д.

Нами предположено, что соединения **1b,в** могут быть получены с использованием реакции элиминирования из 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов, содержащих в четвертом положении пиримидинового кольца легко уходящую группу. В качестве последней мы выбрали трихлорметильную группу, так как известно, что α-трихлорметилзамещенные вторичные амины или амиды под действием оснований способны в результате элиминирования хлороформа превращаться в соответствующие имины. В настоящем сообщении нами описывается синтез 5-ацил- и 5-тозилзамещенных 4-трихлорметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов и их ароматизация в соответствующие 4-незамещенные 1,2-дигидропиримидин-2-оны.

Для получения ключевых соединений мы применили стратегию, основанную на реакции уреидоалкилирования енолятов α-замещенных кетонов. В качестве уреидоалкилирующих реагентов мы использовали *N*-[(1-ацетокси-2,2,2-трихлорметил)этил]мочевину (**3**) и *N*-ацетил-*N'*-[(1-ацетокси-2,2,2-трихлорметил)этил]мочевину (**4**), которые были синтезированы с высокими выходами ацилированием легкодоступной мочевины **2**.



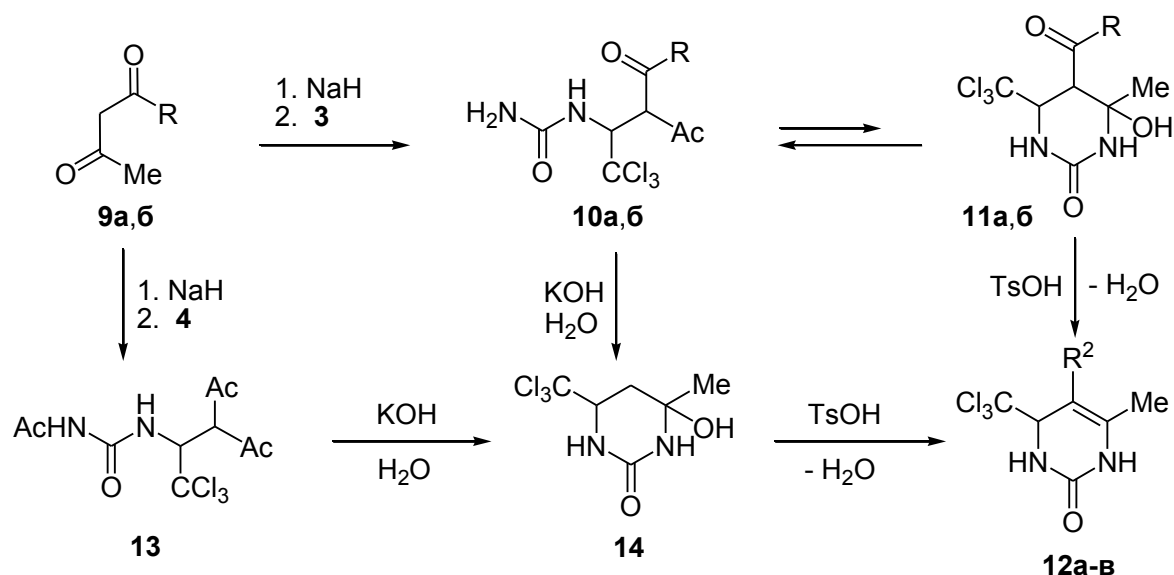
Нами показано, что натриевый енолят тозилацетофенона, генерированный при обработке **5b** гидридом натрия в MeCN, легко реагирует при комнатной температуре с ацетатом **3** (MeCN, 4.7 ч). В результате реакции с выходом 85% образуется сульфен **6a**, являющийся продуктом нуклеофильного замещения ацетоксигруппы в **3**. Методами ИК- и ЯМР-спектроскопии установлено, что как в кристаллическом состоянии, так и в растворе в ДМСО-*d*₆ соединение **6a** существует исключительно в ациклической форме оксоалкилмочевины. Спектральных признаков циклической изомерной формы **7a** нами обнаружено не было. Следует отметить, что реакция **5b** с **3** протекает высокостереоселективно с образованием смеси диастереомеров **6a** в соотношении 91:9.



В аналогичных условиях реакция натриевых енолятов тозилацетона **5a** и тозилацетофенона **5b** с мочевиной **4** в MeCN приводит к образованию соединений **6б,в** с выходами 86 и 88% соответственно. Эти соединения в обоих случаях получаются в виде смеси двух диа-стереомеров в соотношении 85:15. Использование в реакции **5a** и **4** в качестве растворителя вместо MeCN менее полярного ТГФ практически не сказывается на стереоселективности процесса. Полученное при этом соединение **6б** представляет собой смесь изомеров в соотношении 86:14.

Синтезированные оксоалкилмочевины **6a-в** подвергаются гетероциклизации в 5-тозил-4-трихлорметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-оны **8a,б** при кипячении растворов **6a-в** в бутаноле в присутствии 2-4 эквивалентов *n*-толуолсульфокислоты. При этом соединение **6a** превращается в **8б** в результате циклизации **6a** в **7a** с последующей кислотно катализируемой дегидратацией последнего. Трансформация **6б** в **8a** и **6в** в **8б** осуществляется по аналогичной схеме, но с предварительным *N*-деацетилированием **6б,в**. Выходы полученных пиримидинов **8a,б** составляют 72-92%.

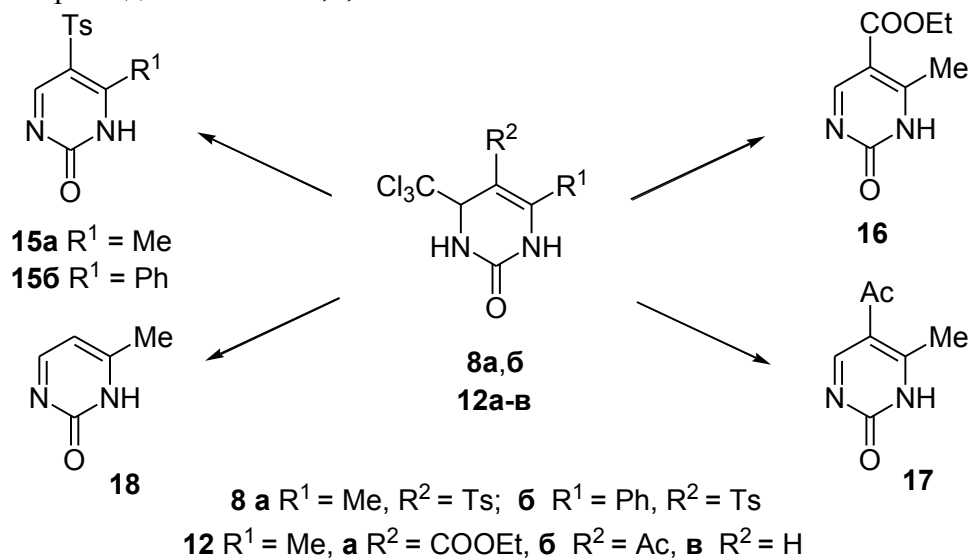
Аналогичный подход мы использовали для синтеза 5-ацилзамещенных 4-трихлорметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов **12a,б**, а также 5-незамещенного тетрагидропиримидина **12в**. Реакция натриевых енолятов ацетоуксусного эфира и ацетилацетона с ацетатом **3** в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 8 ч приводит к образованию оксоалкил-мочевин **10a,б** с выходами 76 и 60% соответственно. Следует отметить, что соединение **10a** получается в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 56:44. При кипячении соединений **10a,б** в этаноле в присутствии 1 эквивалента *n*-толуолсульфокислоты в результате гетероциклизации в **11a,б** и последующей дегидратации с хорошими выходами образуются тетрагидропиримидин-2-оны **12a,б**. В качестве растворителя при получении **12a** из **10a** вместо этанола весьма эффективно использование толуола.



9-11 a $R = OEt$, **6** $R = Me$; **12 a** $R^2 = COOEt$, **6** $R^2 = Ac$, **b** $R^2 = H$

При взаимодействии диацетилзамещенной мочевины **4** с енолятом ацетилаcetона **9b** с выходом 74% получается соединение **13**. Обработка последнего водным раствором KOH при комнатной температуре в течение 3 ч приводит к образованию 5-незамещенного 4-гидрокси-гексагидропиримидин-2-она **14**. Пиримидин **14** получается также с выходом 73% при действии на соединение **10b** водного раствора KOH. Кислотно катализируемой дегидратацией **14** с высоким выходом синтезирован тетрагидропиримидин **12b**.

Заключительной стадией синтеза 1,2-дигидропиримидин-2-онов являлось элиминирование хлороформа от синтезированных 4-трихлорметилзамещенных тетрагидропиримидин-2-онов **8a,6**, **12a-b**.

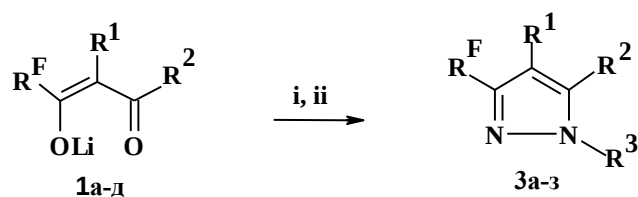


Реакция проводилась при обработке **8a,6**, **12a-b** гидридом натрия (1.1-1.2 эквивалента) в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 1.5 ч и с высокими выходами приводила к образованию соответствующих пиримидинов **15a,6**, **16-18**. Ароматизация успешно протекала также при использовании вместо NaH других оснований (например, DBU) или при использовании вместо MeCN других растворителей (например, ТГФ).

ФТОРАЛКИЛСОДЕРЖАЩИЕ 1,3-ДИКЕТОНАТЫ ЛИТИЯ В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА

Фторалкилсодержащие 1,3-дикетонаты лития являются ценными полифункциональными синтонами. Они вступают в реакции с моно- и бинуклеофильными, электрофильными агентами, а также в тандемные A_N-A_N реакции диприсоединения к π -дефицитным азидам, приводя к разнообразным алифатическим и гетероциклическим соединениям [1-9]. В работах [1,2] мы показали целесообразность использования дикетонатов лития **1** в качестве трехатомного углеродного фрагмента для формирования фторалкилсодержащих пиразолов. В данной работе в реакции вовлечен более широкий круг дикетонатов **1** и производных гидразина. Последние использовались как в виде свободных оснований (в этих случаях растворителем служила ледяная уксусная кислота), так и в виде гидрохлоридов (тогда в качестве растворителей применялись метанол или этанол). Структурные особенности использованных реагентов создают предпосылки для альтернативных направлений реакций. Так, для дикетонатов **1в-д**, содержащих циклоалкильные фрагменты, возможно раскрытие цикла. Такое явление наблюдалось при взаимодействии 2-перфторгептаноилциклогексанона с 1,2-фенилен-диамином [10]. В реакциях дикетонатов **1** с (тио)семикарбазидами возможно формирование разнообразных пяти- и шестичленных гетероциклов, т.к. (тио)семикарбазида способны вступать в реакции в качестве N,N' - и N,S - (N,O -) бинуклеофилов. Причем, группы NH , NH_2 (NHR) и $C=S$ ($C=O$) могут реагировать с дикарбонильными соединениями в различных комбинациях. В реакциях дикетонатов **1** с гетерилзамещенными гидразинами возможно формирование линейных систем двух гетероциклов различной природы (гетероциклических ансамблей) или конденсированных гетероциклов (за счет вовлечения в реакции нуклеофильных центров гетероциклического фрагмента гидразина).

Нами установлено, что 1,3-дикетонаты лития **1а-д**, в том числе - содержащие циклоалкильный фрагмент, при взаимодействии с гидрохлоридами гидразина и фенилгидразина образуют преимущественно 3- R^F -пиразолы **3а-з**.



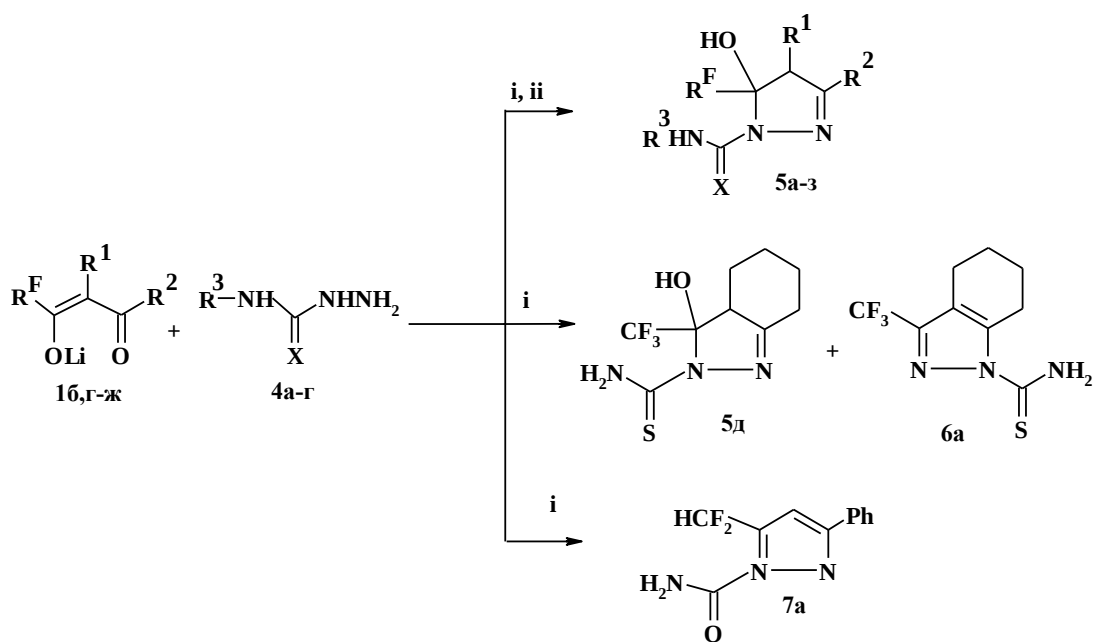
i: $R^3NHNH_2 \cdot HCl$, MeOH, t ; **ii:** R^3NHNH_2 , AcOH, t

1: $R^F = HCF_2$, $R^1 = H$, $R^2 = Ph$ (**а**); $R^F = CF_3$, $R^1 = H$, $R^2 = Ph$ (**б**); $R^F = CF_3$, $R^1+R^2 = (CH_2)_3$ (**в**),

$R^F = CF_3$, $R^1+R^2 = (CH_2)_4$ (**г**); $R^F = HCF_2$, $R^1+R^2 = (CH_2)_4$ (**д**)

3: $R^F = HCF_2$, $R^1 = H$, $R^2 = Ph$, $R^3 = H$ (**а**); $R^F = CF_3$, $R^1 = H$, $R^2 = Ph$, $R^3 = H$ (**б**); $R^F = CF_3$, $R^1+R^2 = (CH_2)_4$, $R^3 = H$ (**в**); $R^F = HCF_2$, $R^1 = H$, $R^2 = Ph$, $R^3 = Ph$ (**г**); $R^F = CF_3$, $R^1 = H$, $R^2 = Ph$, $R^3 = Ph$ (**д**); $R^F = CF_3$, $R^1+R^2 = (CH_2)_3$, $R^3 = Ph$ (**е**); $R^F = HCF_2$, $R^1+R^2 = (CH_2)_4$, $R^3 = Ph$ (**ж**); $R^F = CF_3$, $R^1+R^2 = (CH_2)_4$, $R^3 = Ph$ (**з**).

В реакциях дикетонатов **1** с (тио)семикарбазидами **4а-г** преимущественно образуются 5-гидрокси-5- R^F -пиразолины **5а-з** (выходы 40-85%). В отдельных случаях наблюдалось образование других продуктов. Так, при кипячении дикетоната **1г** с гидрохлоридом тиосемикарбазида в метаноле кроме основного продукта, 5-гидроксипиразолина **5д**, с выходом 12% был выделен 3-трифторметилпиразол **6а**. Единственным продуктом взаимодействия дикетоната **1а** с гидрохлоридом семикарбазида в метаноле был 5- R^F -пиразол **7а**. В реакции дикетоната **1б** с 4-(4-фторфенил)тиосемикарбазидом с наряду с гидроксипиразолином **5ж**, выделен 4-(4-фторфенил)тиосемикарбазон ацетофенона, образование которого связано с распадом молекулы дикетоната лития в процессе реакции.



i: $R^3NHC(X)NHNH_2 \cdot HCl$, MeOH, t ; ii: $R^3NHC(X)NHNH_2$, AcOH, t

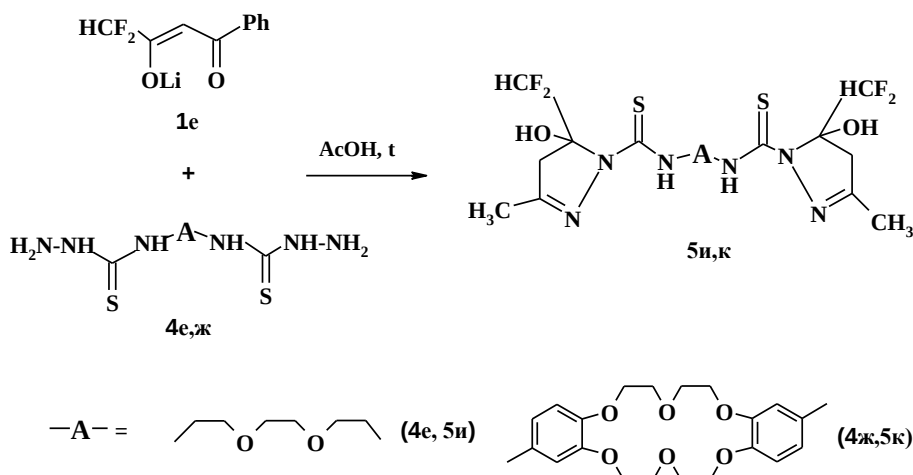
1: $R^F = HCF_2$, $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$ (**е**); $R^F = H(CF_2)_2$, $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$ (**ж**)

4: $R^3 = H$, $X=O$ (**а**); $R^3 = H$, $X=S$ (**б**); $R^3 = 4-CH_3-C_6H_5$, $X=S$ (**в**); $R^3 = 4-F-C_6H_5$, $X=S$ (**г**);

5: $R^F = CF_3$, $R^1 = H$, $R^2 = Ph$, $R^3 = H$, $X=O$ (**а**); $R^F = CF_3$, $R^1 + R^2 = (CH_2)_4$, $R^3 = H$, $X=O$ (**б**); $R^F = HCF_2$, $R^1 + R^2 = (CH_2)_4$, $R^3 = H$, $X=S$ (**в**); $R^F = CF_3$, $R^1 = H$, $R^2 = Ph$, $R^3 = H$, $X=S$ (**г**); $R^F = CF_3$, $R^1 + R^2 = (CH_2)_4$, $R^3 = H$, $X=S$ (**д**); $R^F = CF_3$, $R^1 = H$, $R^2 = Ph$, $R^3 = 4-CH_3-C_6H_5$, $X=S$ (**е**); $R^F = CF_3$, $R^1 = H$, $R^2 = Ph$, $R^3 = 4-F-C_6H_5$, $X=S$ (**ж**)

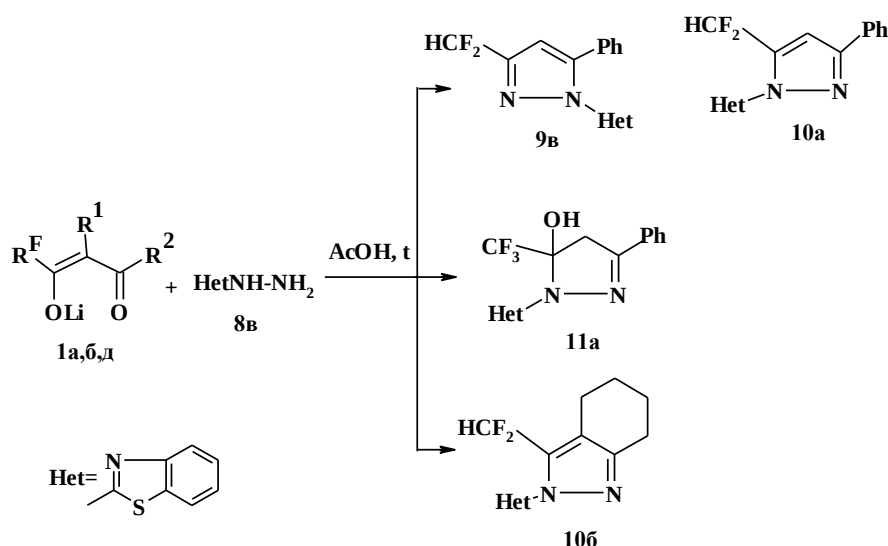
5-Гидрокси-5- R^F -пиразолины **5** могут быть дегидратированы до соответствующих пиразолов и/или вовлечены в гетероциклизации по (тио)карбамоильному фрагменту.

Взаимодействием дикетоната **1е** с тиосемикарбазидами **4е,ж** с выходами 66 и 20% получены оригинальные поданды и краун-эфиры с фрагментами фторсодержащих гидроксипиразолинов **5и,к**. Строение 1,8-бис[5-гидрокси-3-метил-5-(дифторметил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-тиокарбоксамидо]-3,6-оксаоктана **5и** подтверждено методом РСА [11].



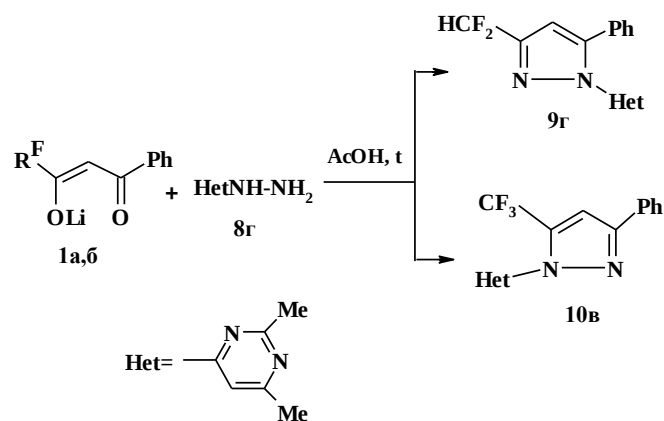
Реакции дикетонатов **1** с гетерилзамещенными гидразинами представляют особый интерес, поскольку их продукты (гетероциклические ансамбли или конденсированные гетероциклы) обычно проявляют различные виды биологической активности.

Нами установлено, что при взаимодействии дикетонатов **1** с гетарилгидразинами **8a-d** формируется только пиразолиновый или пиразольный циклы, а гетероциклы, входящие в состав гидразина остаются неизменными. Исходя из этого, образовавшиеся гетероциклические ансамбли мы условно называем «замещенный пиразол», не смотря на старшинство других гетероциклов. Состав продуктов реакций дикетонатов **1** с гидразинами **8a-d** определяется как природой заместителей гетарилгидразина, так и природой фторалкильного заместителя в исходном дикетонате **1**. Так, взаимодействием дикетонатов **1a,б** с гидразином-4-фенилтиазолом-1,3 **8a** и 2-гидразинопиридином **8б** с выходами 65-70% получены 2-(3-дифторметил-5-фенил)-4-фенилтиазол **9a** и 3-(3-трифторметил)-5-фенилпиридин **9б** (3- R^{F} -изомеры) [2]. В реакции дикетоната **1a** с 2-гидразинобензтиазолом **8в** получена смесь изомерных пиразолов **9в** и **10a** в соотношении 3:1, выход 45%. При взаимодействии дикетоната **1б** с тем же гидразином получен 5-гидрокси-5- R^{F} -пиразолин **11a** (выход 70%). Однако дикетонат **1г**, содержащий циклогексильный фрагмент, с гидразином **8в** образует 5- R^{F} -пиразол **10б** с выходом 50%.

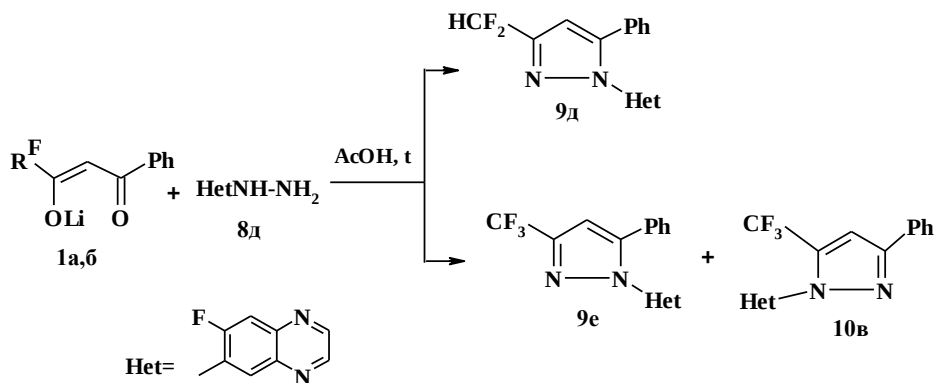


При взаимодействии дикетоната **1a** с 2,4-диметил-6-гидразинопиримидином **8г** с выходом 56% получен пиразол **9г** (3- R^{F} -изомер). Взаимодействие дикетоната **1б** с тем же гидразином привело к образованию 5- R^{F} -изомера **10в** с выходом 50%. Такая смена направления реакции при замене заместителя R^{F} с HCF_2 на CF_3 характерна для

фторалкилсодержащих соединений и других типов [12]. Однако объяснения этому явлению до сих пор не найдено.



Реакция дикетоната **1a** с 6-гидразино-7-фторхиноксалином **8д** приводит к 3- R^{F} -изомеру **9д** (выход 72%). В реакции дикетоната **1б** и гидразина **8д** образуется смесь региоизомерных пиразолов **9е** (3- R^{F} -изомер) и **10в** (5- R^{F} -изомер) в соотношении 1:2, общий выход 60%.



Строение всех полученных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК и ЯМР ^1H спектроскопии. Для ряда соединений дополнительно использованы данные ЯМР ^{19}F , ^{13}C спектроскопии хроматомасс-спектрометрии и рентгеноструктурный анализ.

В спектрах ЯМР ^1H 5-гидрокси-5- R^{F} -пиразолинов присутствует синглет гидроксильной группы в области 5-8 м.д. и АВ-система диастереотопных протонов метиленовой группы в области 3-4 м.д. с геминальной КССВ 19-24 Гц.

Отнесение трифторметилзамещенных пиразолов к 3- R^{F} - и 5- R^{F} -изомерам проведено на основании данных спектров ЯМР ^{19}F . Для пиразолов с $\text{R}^{\text{F}}=\text{CF}_3$ в работе [13] сформулированы диагностические признаки отнесения пиразолов к 3- R^{F} и 5- R^{F} -изомерам. Для 3- R^{F} -пиразолов синглет группы CF_3 наблюдается в области 99-100 м.д., тогда как соответствующий сигнал 5- R^{F} -пиразолов наблюдается при δ_{F} 102-103 м.д. (нами сделан пересчет значений химических сдвигов групп CF_3 в спектрах ЯМР ^{19}F относительно гексафторбензола). Наши исследования подтвердили правильность данных диагностических признаков.

Отнесение дифторметилзамещенных пиразолов к 3- R^{F} - и 5- R^{F} -изомерам по химическому сдвигу группы HCF_2 сделать сложно, поскольку разница между химическими сдвигами групп HCF_2 региоизомерных пиразолов очень мала. О спектральных характеристиках пиразолов с другими фторалкильными заместителями имеются лишь единичные сведения. Более подходящим критерием в данных случаях является значение химического сдвига метинового протона в спектрах ЯМР ^1H .

Сравнительный анализ спектров ЯМР ^1H полученных нами региоизомерных пиразолов показал, что сигнал метинового протона 3- R^{F} -пиразолов проявляется в более сильном поле (δ 6.6-6.9 м.д.), чем у 5- R^{F} -пиразолов (δ 7.0-7.8 м.д.).

Обобщение результатов данного исследования и работ [1,2] показало, что при взаимодействии фторалкилсодержащих 1,3-дикетонатов лития **1** с производными гидразина происходит формирование пиразолинового или пиразольного циклов: наблюдалось образование 5-гидрокси-5- R^{F} -пиразолинов, региоизомерных 3- R^{F} - и/или 5- R^{F} -пиразолов. 5-Гидрокси-3- R^{F} -пиразолины выделены не были, поскольку они легко дегидратируются до соответствующих 3- R^{F} -пиразолов. Возможность препаративного выделения 5-гидрокси-5- R^{F} -пиразолинов согласуется с известным фактом стабилизации аддуктов с геминальным расположением фторалкильного заместителя и гидроксильной группы в самых разнообразных фторалкилсодержащих соединениях.

Как и в случае реакций фторалкилсодержащих 1,3-дикетонатов с гидразинами, не представляется возможным предсказать *a priori* влияние различных факторов (строения исходных соединений, природы растворителя, температуры) на селективность рассматриваемых реакций.

Литература

1. Филякова В.И., Карпенко Н.С., Кузнецова О.А., Пашкевич К.И. // ЖОрХ. 1998. Т.34. Вып.3. С. 411-417.
2. Карпенко Н.С., Кузнецова О.А., Ракитина Е.В., Филякова В.И., Пашкевич К.И. // Сб. «Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений» Из-во Саратовского университета. 2000. С.85-86.
3. Филякова В.И., Кузнецова О.А., Уломский Е.Н., Рыбалова Т.В., Гатилов Ю.В., Кодесс М.И., Русинов В.Л., Пашкевич К.И. // Изв. АН. Сер. хим. 2002. С. 313-316.
4. Кузнецова О.А., Филякова В.И., Пашкевич К.И., Уломский Е.Н., Плеханов П.В., Русинов Г.Л., Кодесс М.И., Русинов В.Л. // Изв. АН. Сер.хим. 2003. С. 1127-1130.
5. Карпенко Н.С., Филякова В.И., Маточкина Е.Г., Кодес М.И., Пашкевич К.И. // Изв. АН. Сер. хим. 2003. С.1149-1150.
6. Филякова В.И., Карпенко Н.С., Кузнецова О.А., Слепухин П. А., Чарушин В.Н. // В сб. Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов. «Научная книга». Саратов. 2004. С.288-291.
7. Болтачева Н.С., Филякова В.И., Чарушин В.Н. // ЖОрХ. 2005. Т.41. Вып.10. С.1483-1488.
8. Слепухин П.А., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н., Филякова В.И., Карпенко Н.С., Криволапов Д.Б., Литвинов И.А. // Изв. АН. Сер. Хим. 2004. №6. С.1221-1227.
9. Boltachova N.S., Fedorova O.V., Ovchinnikova I.G., Kazheva O.N., Chekhlov A.N., Dyachenko O.A., Rusinov G.L., Filyakova V.I., Charushin V.N. // J. Fluorine Chemistry. 2007. 128. P.762-768.
10. Пашкевич К. И., Севенард Д. В., Хомутов О. Г. // ЖОрХ. 1998. Т. 34. Вып.12. С. 1878.
11. Летова Е.Б., Слепухин П.А., Болтачева Н.С., Филякова В.И., Чарушин В.Н. // Изв. АН. Сер. Хим. 2008 (в печати).
12. Пашкевич К. И., Хомутов О. Г. // ЖОрХ. 1999. Т. 35. Вып.1. С. 106-111.
13. Sevenard D.V., Khomutov O.G., Kodess M.I., Pashkevich K.I., Loop I., Lork E., Röschenhaler G.-V. //Can.J.Chem. 2001. Vol.79. P.183-194.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы «Государственная поддержка ведущих научных школ» Грант № НШ-3758.2008.3.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, vif@ios.uran.ru

Уральский Государственный Технический университет, Екатеринбург, Россия, CROCUS@htf.ustu.ru

О РЕГИОНАПРАВЛЕННОСТИ РЕАКЦИЙ 2-АРИЛМЕТИЛЕН-6-ТИЕНИЛМЕТИЛЕНЦИКЛОГЕКСАНОНОВ С ГИДРАЗИНАМИ

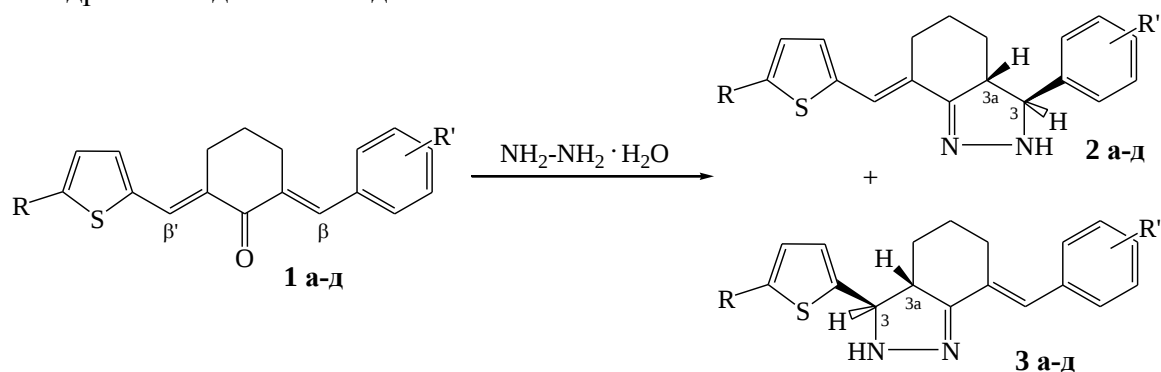
Соединения, содержащие в своей структуре фрагмент гексагидроиндазола, обладают широким спектром биологической активности: противовоспалительными [1], антимикробными свойствами [2], являются депрессантами ЦНС [3]. Не менее важное значение имеют и соединения тиофенового ряда. Тиофеновый цикл является фрагментом структуры полусинтетических антибиотиков, антигельминтных препаратов.

С целью синтеза соединений, сочетающих в своей структуре фармакофорные фрагменты гексагидроиндазола, тиофеновый и арильные заместители, выполнена настоящая работа, посвященная изучению реакций с гидразинами (гидразингидрат, фенилгидразин) несимметрично построенных кросс-сопряженных диеноновых производных циклогексана – 2-арилметилден-6-тиенилметилденциклогексанон **1а-д**, содержащих электронодонорную (4-ОМе) или электроноакцепторную (3-NO₂) группы в ароматическом или тиофеновом кольце. Исходные диеноны **1в-д** получены нами ранее посредством кротоновой конденсации арилметилденциклогексанон с тиофеновым и 5-нитротииофеновым альдегидами и отнесены к Е,Е-ряду [4].

Реакция диенонов **1а-д** с гидразинами осуществлялась при кипячении в 2-пропанолe при соотношении кетон : гидразин = 1 : 5.

Учитывая несимметричность строения субстратов, можно было ожидать образования индивидуальных, либо смесей региоизомерных продуктов гетероциклизации. Нами установлено, что во всех рассмотренных случаях реализуются оба альтернативных направления реакции (по β и β' атомам субстрата) с предпочтительным участием арилметилденного фрагмента. Однако отмечены некоторые особенности, обусловленные строением реагирующих веществ.

Взаимодействие диенонов **1а-д** с гидразингидратом привело к образованию смеси продуктов гетероциклизации – *транс*-3-арил-7-(5-*R*-тиенилметилден)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазолов **2а-д** и *транс*-3-(5-*R*-тиенил)-7-(гет)арилметилден-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазолов **3а-д**.



R = H: R' = H (а), ОМе (б), NO₂ (в); R = NO₂: R' = H (г), ОМе (д)

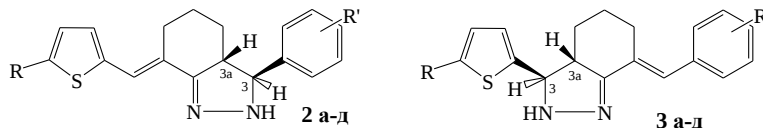
В ЯМР ¹Н спектрах смесей присутствуют два сигнала протонов Н³ в виде дублетов различной интенсивности при 4,28-4,54 и 4,60-5,0 м.д., что позволяет сделать вывод о получении региоизомерных продуктов реакции, и протонов Н^{3а} (2,95-3,20 м.д.) Положение протонов Н³ и Н^{3а} свидетельствуют о *транс*-конфигурации гексагидроиндазолов, что согласуется с литературными данными [5].

ЯМР¹H-спектры содержат также сигналы протонов NH-группы (6,10-7,00 м.д., уш. с), циклогексанового (1,32-2,96 м.д.), ароматического (6,89-8,28 м.д.), тиофенового (6,99-7,85 м.д.) колец и винильных протонов (7,29-7,66 м.д.).

На основании сравнения интегральной интенсивности пиков протонов H³ установлено соотношение региоизомеров в смесях (табл.).

Таблица

Соотношение региоизомерных NH-гексагидроиндазолов

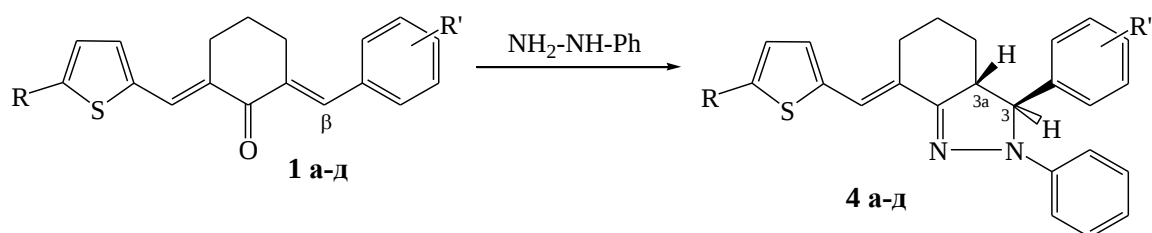


Соединение	Het	Ar (Het)	Соотношение изомеров а : б
2а : 3а	Th	Ph	10 : 1
2б : 3б	Th	4-OMe-C ₆ H ₄	15 : 1
2в : 3в	Th	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	30 : 1
2г : 3г	5-NO ₂ -Th	Ph	22 : 1
2д : 3д	5-NO ₂ -Th	4-OMe-C ₆ H ₄	22 : 1

Следует отметить тенденцию к увеличению доли тиенилметиленсодержащих изомеров **2б,в** при введении заместителя в ароматическое кольцо независимо от его электронного характера (электронодонорный 4-OMe, либо электроноакцепторный 3-NO₂). Возможно, это связано с геометрией субстрата – выведением арилметиленового фрагмента из сопряжения и увеличение за счет этого положительного заряда на реакционном атоме углерода (β).

Пытаясь повысить содержание минорного продукта, нами была введена в структуру исходного диенонa нитрогруппа в тиофеновый цикл. Однако, возможная активация, обеспечиваемая нитрогруппой (диенонны **1г,д**), неожиданно привела к повышению региоселективности нуклеофильных атак по фенилметиленовому атому углерода (β), что можно объяснить плоскостным строением фрагмента Het-C=C-CO-C=C и сопряжением.

При замене гидразина на менее нуклеофильный фенилгидразин, независимо от наличия и природы замещающих групп во всех случаях реакция протекает региоспецифично, с азациклизацией со стороны арилметиленового фрагмента с образованием *транс*-2-фенил-3-арил-7-(5-R-тиенилметил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидроиндазолов **4а-д**.



R = H: R' = H (а), OMe (б), NO₂ (в); R = NO₂: R' = H (г), OMe (д)

ЯМР ^1H -спектры гексагидроиндазолов **4a-d** содержат сигналы метиновых протонов H^3 (4,60-4,94 м.д., д) и H^{3a} (2,99-3,08 м.д., д), а также набор сигналов характерный для аналогов **2a-d**. Сигнал тиенилметиленового протона ($=\text{CH}-\text{Th}$) наблюдается при 7,42-7,48 м.д., причем присутствие заместителя не оказывает влияния на его положение. Наличие одного сигнала протона H^3 (4,60-4,94 м.д., д), как показано нами ранее [6] свидетельствует об образовании только одного из возможных региоизомеров, а положение сигналов протонов при H^3 и H^{3a} – о *транс*-конфигурации гексагидроиндазолов **4a-d** [5].

Таким образом, особенностью изучения реакций в зависимости от нуклеофильности реагента и строения субстрата является образование смеси региоизомерных продуктов азациклизации *транс*-конфигурации в различных соотношениях либо индивидуальных N-Ph-гексагидроиндазолов.

Литература

1. Krapcho J., Turk C.F. // J. Med. Chem. 1979. Vol. 22. P. 207.
2. Lorand T., Kocsis B., Sohar P. // Eur. J. Med. Chem. 1999. Vol. 34. P. 1009.
3. Krapcho J., Turk C.F., US Pat. № 3957762. РЖХ. 1977. 2О118П.
4. Фомина Ю.А., Голиков А.Г., Кривенько А.П. // ЖОрХ. 2008. Т. 44. Вып. 5. С. 715-717.
5. Tóth G., Szöllösy Á., Lóránd T., Kónya T., Szabó D., Földesi A., Lévai A. // J. Chem. Soc., Perk. Trans. II. 1989. P. 319-323.
6. Бугаев А.А., Голиков А.Г., Кривенько А.П. // ХГС. 2005. №7. С. 986.

Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского, Саратов, fominaya@mail.ru

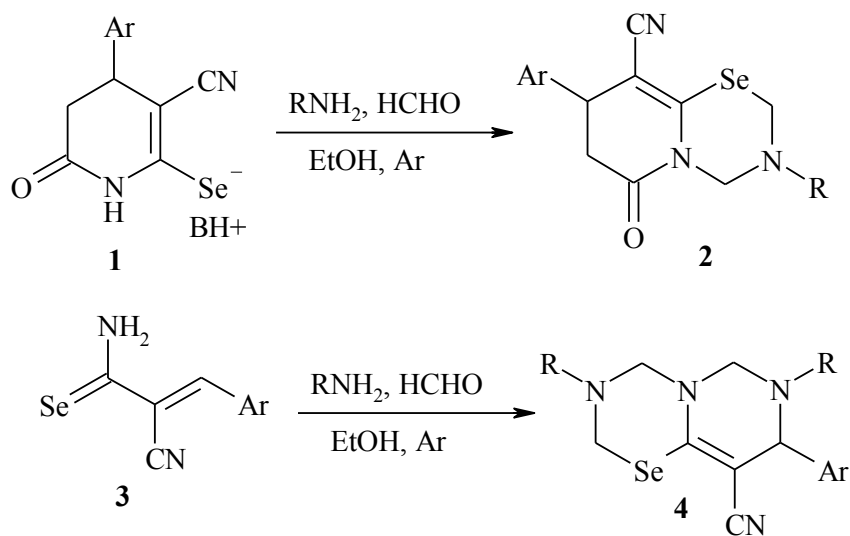
К.А. Фролов, В.В. Доценко, С.Г. Кривоколыско, В.П. Литвинов

АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ СЕЛЕНОЛАКТАМОВ И ПИРИДИН-2-СЕЛЕНОЛАТОВ: УДОБНЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,5-СЕЛЕНАДИАЗИНА И СОЕДИНЕНИЙ С СЕЛЕНОЛАКТАМНОЙ ФУНКЦИЕЙ

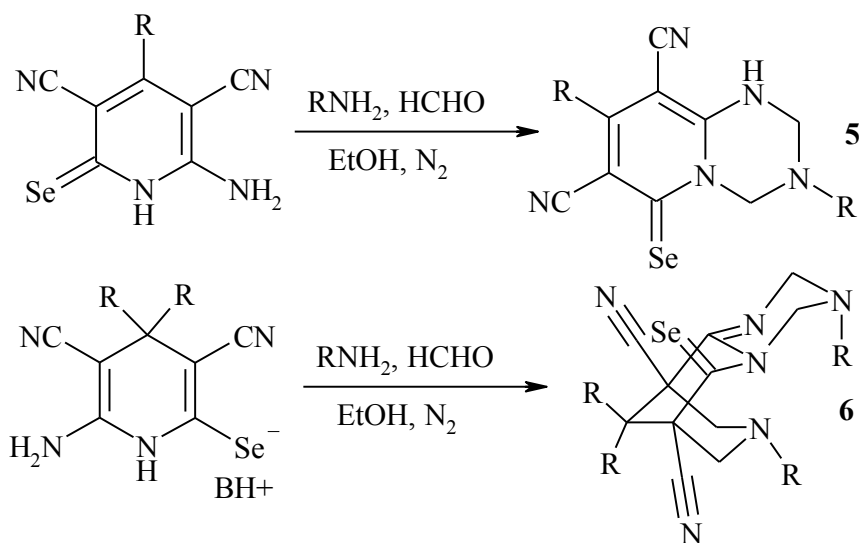
В отличие от S- и O-содержащих аналогов, производные 1,3,5-селенадиазина не столь изучены и представляют собой достаточно редкий тип гетероциклической системы. Основные методы получения селенадиазинов основаны на рециклизации 1,2,4-селенадиазолиевых солей под действием C-нуклеофилов [1], конденсации селеноизоцианатов с гидроселенидом натрия, аминами и формальдегидом [2], а также на реакции хлорида 1,3-бис(диметиламино)-1,3-дихлор-2-азапропенилия с селенамидами и селеномочевинами [3]. Данные о биоактивности селенадиазинов в литературе отсутствуют, однако, учитывая соответствующие данные по 1,3,5-тиадиадинам, можно прогнозировать перспективность биоскрининга селеновых аналогов в направлении поиска новых гербицидов и инсектицидов.

Ранее в нашей лаборатории был синтезирован ряд селенсодержащих азинов путем взаимодействия цианоселеноацетамида с различными 1,3-дизлектрофилами (обзор см. [4]). Полученные таким образом селенолактамы и их аналоги (синтоны $\text{N}-\text{C}-\text{Se}^-$) представлялись удобными объектами для построения селенадиазинов в условиях реакции Манниха – взаимодействием с первичными аминами и избытком формальдегида (формальный синтон $^+\text{C}-\text{N}-\text{C}^+$). Было установлено, что пиридин-2-селенолаты **1** легко подвергаются аминометилированию с образованием ранее

неизвестных пиридин[2,1-*b*][1,3,5]селенадиазинов **2**. В аналогичных условиях 2-цианоакрилселенамиды **3** образуют пиримидоселенадиазины **4**.



В то же время, наличие в структуре субстрата 2-аминогруппы, как и в случае тиаоаналогов, приводит к пиридоотриазинам **5** и тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридеценам с селенолактамной функцией **6**:



Литература

1. Butler R.N., Fox A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 2001. No4. P.344-397
2. Suchár G., Štefko R. // Chem. Zvesti. 1982. Vol.36. P.419-22.
3. Shibuya I., Nakanishi H. // Bull. Chem. Soc. Jap. 1987. Vol.60. No.7. P.2686-2688.
4. Литвинов В.П., Дяченко В.Д. // Успехи химии. 1997. Т.66. №11. С.1025-1053.

Лаборатория «ХимЭкс», Восточноукраинский национальный университет им. В.Даля, Луганск,
victor_dotsenko@bigmir.net

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, Москва

КАРБОНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНОВ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Гетероциклизации производных ароилпировиноградных кислот под действием и при участии бинуклеофильных реагентов широко применяются как доступный метод построения разнообразных гетероциклов и конденсированных гетероциклических систем.

При взаимодействии (2*Z*,5*Z*)-1-арил-3-гидрокси-5-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-пент-2-ен-1,4-дионов (I), структура которых подтверждена данными РСА (рис. 1), полученных в результате β -СН-ацилирования енаминоформы 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолинов 5-арилфуран-2,3-диолами, с о-фенилендиаминном в соотношении 1:1, проводимом путём кипячения в спирте или уксусной кислоте в течение 1 ч образуются (Z)-3-фенацилиден-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалоны (II), идентифицированные путём сравнения с заведомо известными образцами. По-видимому, на первой стадии взаимодействия происходит атака аминогруппой реагента атома углерода в положении 4 боковой цепи соединений (I) с отщеплением 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина.

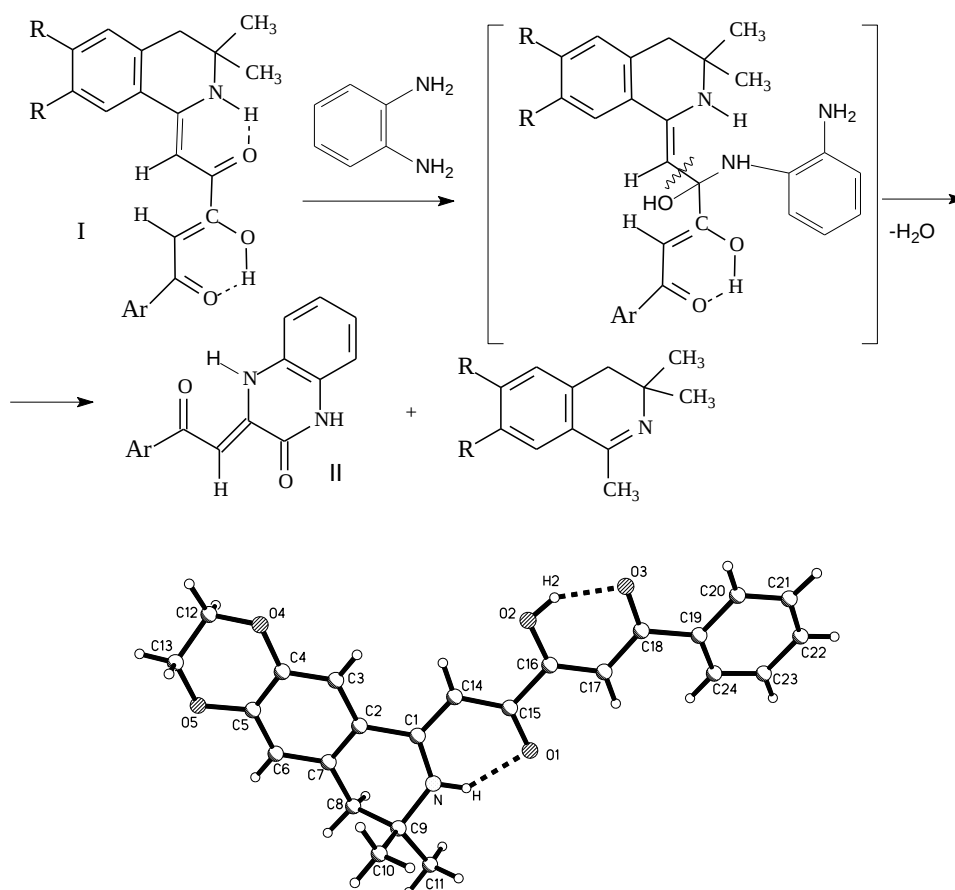


Рис. 1. Общий вид молекулы (2*Z*,5*Z*)-3-гидрокси-5-(8,8-диметил-2,3,8,9-тетрагидро[1,4]диоксино[2,3-*g*]изохинолин-6(7*H*)-илиден)-1-фенилпент-2-ен-1,4-диона.

При взаимодействии (2*Z*,5*Z*)-1-арил-3-гидрокси-5-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-пент-2-ен-1,4-дионов (I) с гидразином в соотношении

1:1, проводимом путём кипячения в спирте в течение 30 мин образуются продукты атаки аминогруппами гидразина енолизovanного β -дикетонного фрагмента соединений (I) – 3,3-диметил-1-[3(5)-арил-1*H*-пиразол-5(3)-ил-Z-метилден]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины (III), структура которых подтверждена данными РСА (рис. 2).

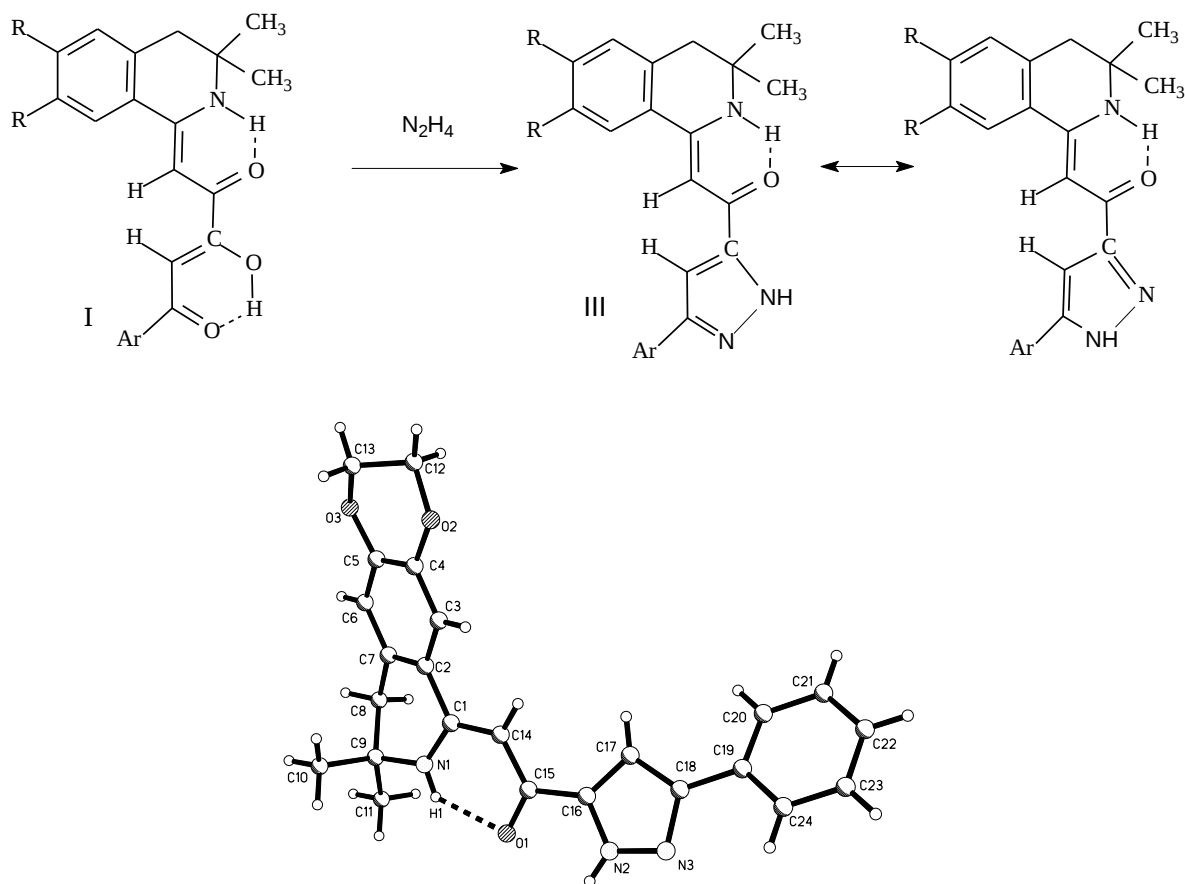


Рис. 2. Общий вид молекулы (Z)-2-(8,8-диметил-2,3,8,9-тетрагидро-[1,4]диоксино[2,3-*g*]изохинолин-6(7*H*)-илиден)-1-(3-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)этанона.

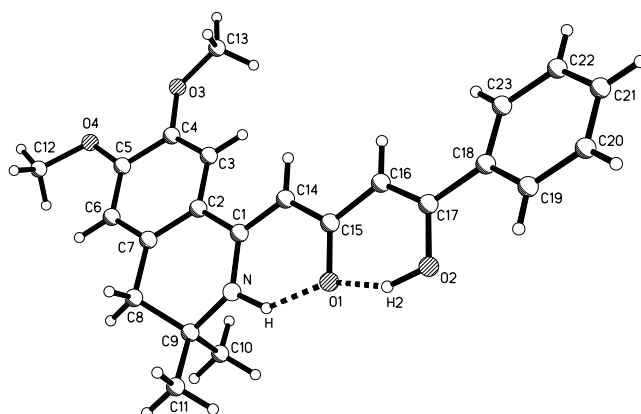
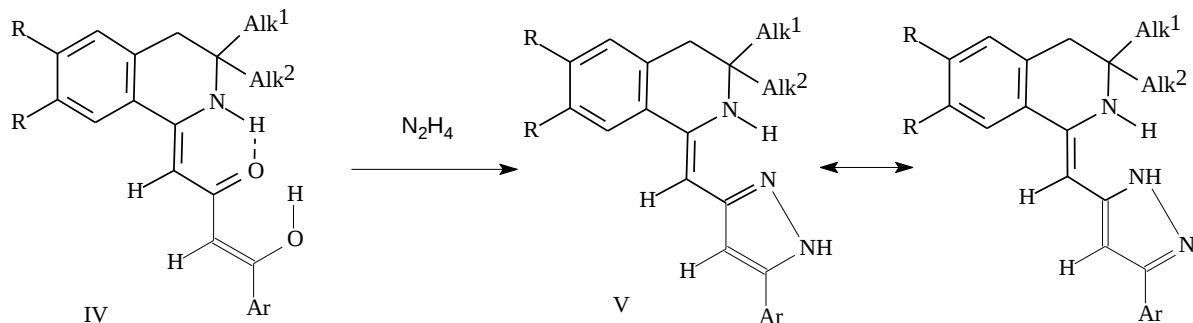


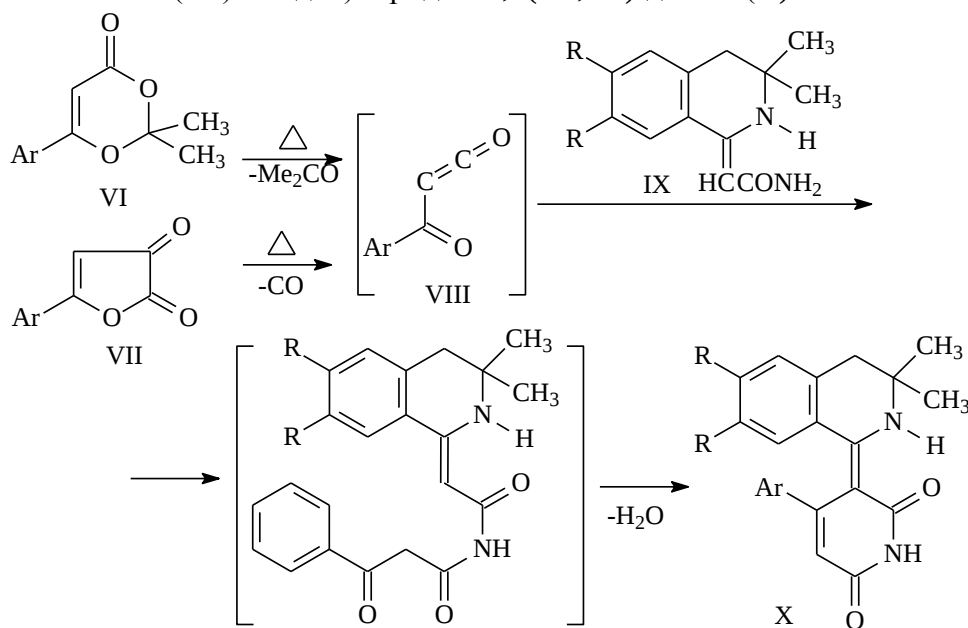
Рис. 3. Общий вид молекулы (1*Z*,3*Z*)-4-гидрокси-1-(3,3-диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-4-(4-толил)бут-3-ен-2-она.

При взаимодействии (1*Z*,3*Z*)-4-арил-4-гидрокси-1-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-бут-3-ен-4-онов (IV), структура которых

подтверждена данными РСА (рис. 3), полученных в результате β -СН-ацилирования енаминоформы 1-метил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов ароилкетенами, с гидразином в соотношении 1:1, проводимом путём кипячения в спирте в течение 60 мин образуются продукты атаки аминогруппами гидразина енолизovanного β -дикетонного фрагмента соединений (IV) – 3,3-диалкил-1-[3(5)-арил-1H-пиразол-5(3)-ил)метиле]н]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины (V).



При взаимодействии 5-арилфуран-2,3-дионов (VI) или 6-арил-2,2-диметил-4H-1,3-диоксин-4-онов (VII) с 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)ацетамидами (IX) в соотношении 1:1, проводимом путём кипячения в абсолютном бензоле в течение 2 ч образуются 4-арил-3-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)пиридин-2,6(1H,3H)-дионы (X).



Образование соединений (X) происходит, по-видимому, вследствие ацилирования первичной группы NH_2 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)ацетамидов (IX) ароилкетенами (VIII), генерируемыми при термическом декарбонилировании фурандионов (VI) или термическом отщеплении молекулы ацетона из диоксионов (VII), с последующей внутримолекулярной циклизацией.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (гранты № 07-03-96036, 08-03-01032).

Институт технической химии УрО РАН,

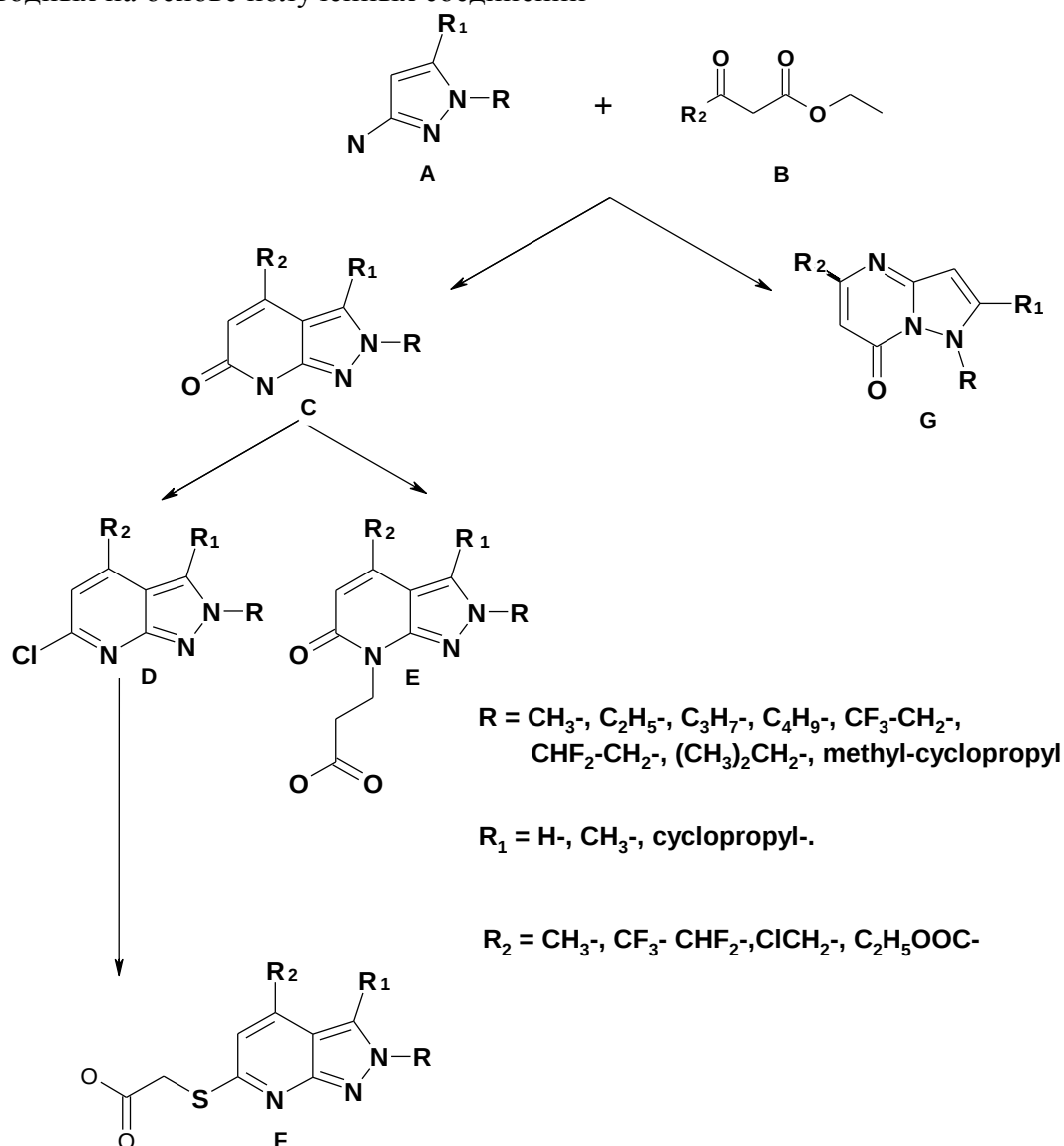
Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка,

Пермский государственный университет, Пермь, koh2@psu.ru

СТЕРЕОНАПРАВЛЕННЫЕ РЕАКЦИИ N-ЗАМЕЩЕННЫХ 4-Н-3-АМИНОПИРАЗОЛОВ С РАЗЛИЧНЫМИ КЕТОЭФИРАМИ

Ранее нами было показано[1,2], что взаимодействие N-замещенных 5-аминопиразолов с различными дикарбонильными соединениями в кислых средах приводит к образованию пиримидинов.

В развитии наших исследований по химии гетероциклических соединений были определены условия образования пиридонов и пиримидинов в реакциях кетоэфиров с N-замещенными-3-аминопиразолами. Изучена возможность образования различных производных на основе полученных соединений



Строение всех полученных соединений подтверждено данными спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии

Литература

1. Д.С.Хачатрян, В.Ю.Четвериков, С.Г.Холзинев, Б.И. Уграк. Сб. научных трудов «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов», стр. 300-302, изд. «Научная книга», Саратов, 2004.

2. Д.С. Хачатрян, В.Ю. Четвериков, С.Г. Холзинев, Б.И. Уграк. Сб. тезисов международной конференции по химии гетероциклических соединений, МГУ им. М.В. Ломоносова, ИИХР, Москва, 2005. 343 с.

ФГУП «Государственный Научный Центр по Антибиотикам», Москва.

О.М. Цивилева, О.Е. Макаров, А.Н. Панкратов, В.Е. Никитина, В.Г. Бабицкая, В.В. Щерба

КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В БИОСИНТЕЗЕ ГЛИКОЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИТА *LENTINUS EDODES*

Распространено мнение о том, что гликолипиды разных типов, секретируемые дрожжеподобными грибами, выполняют в первую очередь роль биосурфактантов, то есть облегчают растворение и потребление клетками микроорганизмов органических гидрофобных веществ, присутствующих в среде [1]. В последние годы обнаружено, что эти гликолипиды обладают также и биологической активностью.

Секретируемые гликолипиды, обладающие фунгицидным действием против широкого спектра дрожжеподобных грибов, в том числе ряда видов, имеющих медицинское значение, обнаружены у дрожжей *Pseudozyma fusiformata* [2], *P. flocculosa* [3] и *Cryptococcus humicola* [4]. В состав гликолипидов входит углеводная часть и жирные кислоты. Известен целлобиозолипид, содержащий 2,15,16-тригидроксипальмитиновую кислоту - фунгицидный агент у дрожжей *Synpodiumycopsis raphiopedili* [5]. Целлобиозолипид *P. fusiformata* имеет гидроксикапроновую кислоту в качестве О-заместителя целлобиозы и дополнительную 15-ОН-группу в углеводородной цепи жирнокислотной части молекулы, он более эффективно подавляет рост некоторых мицелиальных грибов по сравнению с целлобиозолипидом из *C. humicola* [1]. Следовательно, новые экспериментальные данные подтверждают важность деталей структуры экзогликолипидов, в частности, карбонильных соединений липидной части их молекул, для проявления этими соединениями биологической активности.

В наших исследованиях была поставлена задача выделения, физико-химической характеристики внеклеточного гликолипида *Lentinus edodes* (шиитакэ), изучения его способности влиять на активность препаратов внеклеточных лектинов этого гриба.

После обнаружения, выделения и очистки экзолектинов *L. edodes* [6-8] представляло интерес выявить эндогенные регуляторы их биологической активности. Поскольку в литературе нет сведений о регуляторной активности гликолипидов в отношении лектиновой активности, соответствующий поиск изначально не проводился нами целенаправленно среди гликолипидов, и привел к положительным результатам лишь в связи с обнаружением изменения активности лектинов при очистке.

Используя экстракцию растворителями внеклеточного лектина: L2 *L. edodes* F-249 на промежуточной стадии его очистки, мы получили препарат (обозначенный нами S3), содержащий галактозу (выход 0.19%) и две жирные кислоты (выход 0.17%) C_{8:0} и C_{9:0} (28 и 72% от суммы соответственно).

Накопление в мицелии шиитакэ короткоцепочечных жирных кислот, входящих в состав галактолипида, происходит только на стадии формирования коричневой мицелиальной пленки и коррелирует с резким повышением внеклеточной лектиновой активности в смывах с мицелия. Более подробному описанию изменений жирнокислотного состава мицелия во взаимосвязи с лектиновой активностью культуры в процессе морфогенеза посвящена наша работа [9].

Можно высказать предположение о возможной роли *S3* как одного из регуляторов активности внеклеточных лектинов. Кроме корреляции накопления компонентов *S3* с увеличением лектиновой активности, о возможном участии гликолипида в регуляции этой активности говорят результаты других наших наблюдений. В смесях препаратов *S3* + *L1* и *S3* + *L2* при одинаковой массовой концентрации компонентов титр гемагглютинации возрастает в 8 и 16 раз соответственно (собственной гемагглютинирующей активности *S3* не проявляет). Кроме того, в ходе процедуры очистки препарата *L2* удельная активность его проходит через максимум на промежуточной стадии, на которой *L2* связан с *L3*, а затем заметно снижается по мере дальнейшей очистки *L2*.

При воздействии неблагоприятных для роста мицелия грибной культуры условий (температурных, голодания) наблюдается, по нашим данным, значительное увеличение лектиновой активности, что можно связать со стабилизирующей, адаптогенной ролью лектинов *L. edodes* [10]. Длительное время в литературе обсуждаются вопросы, связанные с неспецифичностью реакции клеток микроорганизмов в ответ на самые различные внешние воздействия [11]. В общем механизме приспособления к неблагоприятным условиям или стрессу значимую роль играют регуляторные соединения, экскретируемые во внеклеточную среду (факторы стресса) [11]. Среди компонентов факторов были выявлены урацил, фосфаты, жирные кислоты ($C_{9:0}$ и $C_{10:0}$), олигосахариды. Фактор стресса синтезируется одним из первых на фоне затухания метаболических процессов, работающих в состоянии нормы [12].

Установлено, что под влиянием постоянного электрического поля микроорганизмы (некоторые бактерии и дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*) выделяют во внеклеточную среду регуляторный фактор стресса (EF-фактор), обеспечивающий повышение устойчивости ко многим неблагоприятным воздействиям. Как было установлено, EF-фактор не обладает строгой видовой специфичностью. Приняв сигнал о неблагоприятных изменениях в окружающей среде, клетка дает стандартный ответ и экскретирует в среду профактор стресса: некое вещество-предшественник (или комплекс веществ). По всей видимости, молекулы профактора содержат слабо ассоциированные субъединицы. После выхода в культуральную среду молекулы профактора становятся доступными энергетическим воздействиям, сопутствующим данному стрессу, и диссоциируют с образованием субъединиц фактора стресса, обладающих повышенной регуляторной активностью. Воздействуя на цитоплазматические мембраны, молекулы фактора стресса осуществляют трансформацию клеток, снижая уровень метаболизма и переводя их таким образом в малоактивное состояние, характеризующееся повышенной устойчивостью к внешним воздействиям [11].

Путем вычислений из экспериментально найденного соотношения масс галактозы и алкановых кислот (0.19 : 0.17) получаем, что в выделенном препарате *S3*, состоящем таким образом из 53 масс.% галактозы и 47 масс.% смеси жирных кислот $C_{8:0}+C_{9:0}$, на одну молекулу галактозы приходится 1 молекула жирной кислоты. Это в пределах погрешности эксперимента подтверждается теоретическими расчетами: действительно, отношение молекулярных масс углевода ($M_r(\text{галактозы}) = 180$) и жирной кислоты составляет, с учетом замещения ОН группы в галактозе и состава жирнокислотного компонента, 52% : 48%.

Элементный анализ показал присутствие серы в *S3* (1.5%). Если предположить наиболее вероятное присутствие серы в виде сульфогрупп как заместителей в кольце галактозы, то путем несложных вычислений получается, что сульфатировано 15% молекул галактолипида.

То есть, согласно результатам химического и элементного анализа, основными компонентами *S3* являются галактоза (1-сульфат-галактоза), ацилированная остатками октадекановой или нонадекановой кислот. Указанные методы исследования дополнены ИК-спектроскопическими.

В ИК-спектре галактолипида S3 наблюдались полосы, которые можно относить к сульфатной группе. Это антисимметричные валентные колебания связей S=O в сульфатных группах (широкая полоса $1465\text{--}1405\text{ см}^{-1}$, или полоса 1375 см^{-1} , или 1331 см^{-1}), симметричные валентные колебания связей S=O в сульфатных группах (1209 и 1155 см^{-1}). Указанные величины, в общем, попадают в интервалы антисимметричных ($1440\text{--}1350\text{ см}^{-1}$) и симметричных ($1230\text{--}1150\text{ см}^{-1}$) валентных колебаний сульфатных групп [13].

Полосы в области 1460 и 1380 см^{-1} очень типичны для алкильных групп [13]. Перекрывающиеся полосы антисимметричных и симметричных валентных колебаний связей C-H в группах CH_3 и CH_2 (широкая полоса $2980\text{--}2870\text{ см}^{-1}$), антисимметричные и симметричные деформационные колебания групп CH_3 (1427 и 1375 см^{-1} соответственно), ножничные колебания в группах CH_2 ($1465\text{--}1405\text{ см}^{-1}$), плоские деформационные колебания связей C-H в углеводородных фрагментах (1427 и 1315 см^{-1}), неплоские деформационные колебания связей C-H в углеводородных фрагментах (974 см^{-1}) могут свидетельствовать о присутствии углеводородной цепи ацильного заместителя. Признаки полиметиленовой цепи просматриваются в области деформационных колебаний $720\text{--}770\text{ см}^{-1}$. Отнесения частот для колебания с участием связей C-O в карбоновых кислотах, сложных эфирах (1155 и 1111 см^{-1}) могут говорить о сложноэфирном характере присоединения жирнокислотного заместителя галактозы. Все остальные отнесения частот также не противоречат возможности наличия в составе соединения S3 углеводных звеньев и жирнокислотных остатков.

Нельзя не отметить, что галактолипид S3 из *L. edodes* по основным структурным компонентам гомологичен не только вышеописанным гликолипидам низших грибов, но и отчасти напоминает широко известные гликолипиды “негрибного происхождения”. Липид X (ЛХ) – структурный предшественник основного компонента цитоплазматической мембраны грамотрицательных бактерий, липида А. Как хорошо известно, с учетом вариаций в зависимости от видовой принадлежности микроорганизмов, в большинстве случаев липид А представляет собой β -(1 $\rightarrow$ 6)-связанный дисахарид 2-амино-2-дезоксид-Д-глюкопиранозы, фосфорилированный в положениях 1 и 4' и ацилированный остатками (R)-3-гидроксиалкановых кислот в положениях 2, 3, 2', 3' [цит. по 14]. ЛХ – моносахаридный (глюкозаминный) предшественник липида А, также фосфорилированный в положении 1 и ацилированный остатками (R)-3-гидрокситетрадекановой кислоты (3-ОН-14:0) в положениях 2, 3.

В указанной работе Е.В. Воробьевой с соавт. [14] впервые упоминается о выделении липида А необычной моносахаридной природы (ЛА) из морской грамотрицательной бактерии *Chryseobacterium scophtalmum*, представляющего собой 1-фосфат-Д-глюкозамина, ацилированный остатками (R)-3-гидрокси-15-метилгексадекановой (сложноэфирный тип связи с глюкозамином) и (R)-3-гидрокси-13-метилтетрадекановой (амидный тип связи с глюкозамином) кислот при С2- и С3-атомах соответственно, и имеющего прочную, возможно химическую, связь с другими компонентами наружной мембраны. Авторы [14] делают вывод, что необычный фосфогликолипид, судя по всему, не липополисахарид.

Легко заметить, что различия молекулярных структур ЛА из *Chryseobacterium scophtalmum* и липида X ограничиваются наличием в ЛА изо-структуры обоих ацильных заместителей с более длинной, чем в ЛХ, углеводородной цепью. В молекуле ЛА у глюкозамина два заместителя (3-ОН-изо-15:0) и (3-ОН-изо-17:0), вместо двух (3-ОН-14:0) в молекуле ЛХ. Еще один идентифицированный в 2006 г. К.А. Плужниковым с соавт. [15] гликолипид сходной структуры, ЛХЛС, имеет немикробное происхождение, выделен из яда южноамериканского муравья *Paraponera clavata* и представляет собой 3-миристоил-2-ацетамидо-2-дезоксид- α -Д-глюкопиранозилфосфат. Структурная гомология “муравьиного гликолипида” и ЛХ неполная, соединение ЛХЛС содержит только один остаток жирной кислоты (хотя и с тем же числом углеродных атомов) на одну молекулу

Н-ацетилглюкозамина, и притом негидроксированный, а ЛХ – два β -гидроксированных остатка.

Итак, внеклеточный галактолипид S3 из *Lentinus edodes* содержит в молекуле один негидроксированный остаток жирной кислоты, подобно ЛХЛС; не является в то же время производным глюкозамина, как и целлобиозолипиды дрожжей, но в отличие от них его гликановая часть представлена галактозой. Продуценты гликолипидов разнообразны по биологическому происхождению. Гликолипиды имеют признаки как явного сходства, так и немаловажного в функциональном плане различия молекулярного строения, выявляемые современными исследованиями [1, 3, 5, 14, 15]. С учетом этого не представляется особенно удивительным тот факт, что *L. edodes* и, вероятно, другие макробазидиомицеты способны самостоятельно синтезировать подобные соединения, однако пока в отношении данной систематической группы такой информации в литературе мы не встречали.

Литература

1. Кулаковская Е.В., Кулаковская Т.В., Голубев В.И., Шашков А.С., Грачев А.А., Нифантьев Н.Э. // Биоорганическая химия. 2007. Т. 33. № 1. С. 167-171.
2. Голубев В.И., Кулаковская Т.В., Голубева Е.В. // Микробиология. 2001. Т. 70. № 5. С. 642-646.
3. Cheng Y., McNally D.J., Labbe C., Voyer N., Belzile F., Belanger R.R. // Appl. Environ. Microbiol. 2003. V. 69. № 5. P. 2595-2602.
4. Puchkov E.O., Zahringer U., Lindner B., Kulakovskaya T.V., Seydel U., Wiese A. // Biochem. Biophys. Acta (Biomembranes). 2002. V. 1558. № 2. P. 161-170.
5. Голубев В.И., Кулаковская Т.В., Кулаковская Е.В., Голубев Н.В. // Микробиология. 2004. Т. 73. № 6. С. 841-845.
1. Кривенько А.П., Сорокин В.В. // ЖОрХ. 1999. Т.35. Вып.8. С.1127-1142.
6. Цивилева О.М., Никитина В.Е., Гарибова Л.В., Завьялова Л.А., Игнатов В.В. // Микробиология. 2000. Т. 69. № 1. С. 38-44.
7. Tsivileva O.M., Nikitina V.E., Garibova L.V., Ignatov V.V. // International Microbiology. 2001. V. 4. № 1. P. 41-45.
8. Никитина В.Е., Цивилева О.М., Бабицкая В.Г., Щерба В.В., Пучкова Т.А. // Успехи медицинской микологии. Том IX / Под общей научной редакцией акад. РАЕН Ю.В. Сергеева. М.: Национальная академия микологии, 2007. С. 247-251.
9. Цивилева О.М., Макаров О.Е., Никитина В.Е., Гарибова Л.В. // Микол. и фитопатол. 2007. Т. 41. № 5. С. 450-455.
10. Никитина В.Е., Цивилева О.М., Гарибова Л.В. // Биотехнология. 2004. № 3. С. 49-54.
11. Андреев В.С., Попов В.Г., Дронова Н.В. // Биотехнология. 1988. Т. 4. № 1. С. 32-36.
12. Феофилова Е.П. // Микробиология. 1994. Т. 63. № 5. С. 757-776.
13. Панкратов А.Н., Остроумов И.Г. Установление строения молекул физическими методами. Саратов: Изд-во Саратовск. ун-та, 1995. 132 с.
14. Воробьева Е.В., Красикова И.Н., Дмитренко А.С., Дмитренко П.С., Исаков В.В., Недашковская О.И., Соловьева Т.Ф. // Биоорганическая химия. 2006. Т. 32. № 5. С. 538-545.
15. Плужников К.А., Бочаров Д.Н., Кононова Н.В., Суханов С.В., Балашова Т.А., Арсеньев А.С., Гришин Е.В. // Биоорганическая химия. Т. 32. № 5. С. 530-537.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 08-08-90004-Бел_a).

Авторы выражают глубокую благодарность Е.Е. Федорову (ИБФРМ РАН) за полезное обсуждение результатов спектроскопических исследований.

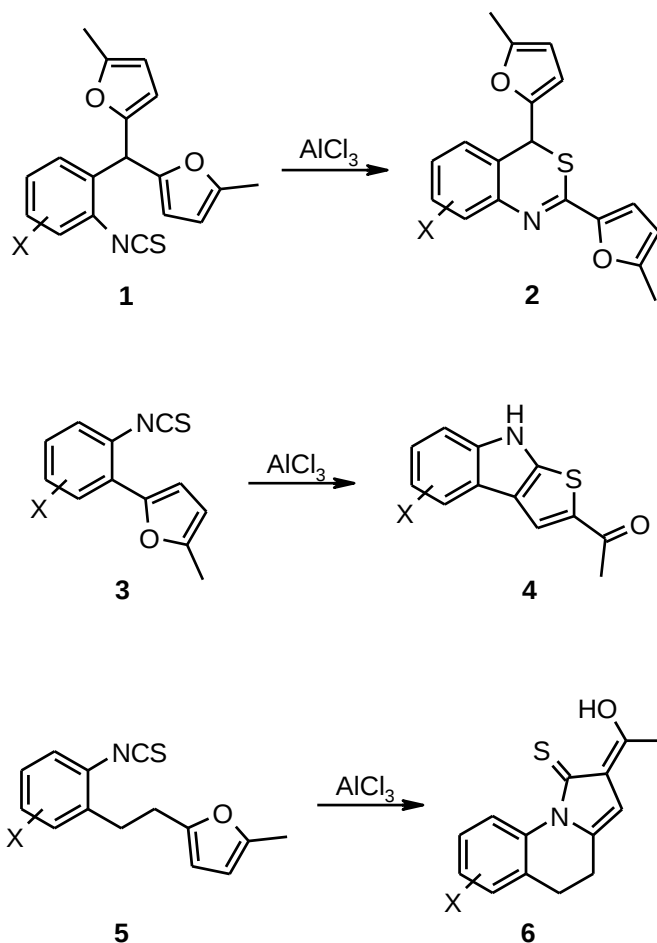
Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Саратов, tsivileva@ibppm.sgu.ru

Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского, Саратов

Институт Микробиологии НАН Беларуси, Минск

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ РЕАКЦИИ ИЗОТИОЦИОНАТНОЙ ГРУППЫ И ФУРАНА В УСЛОВИЯХ РЕКЦИИ ФРИДЕЛЯ-КРАФТСА

Взаимодействие изотиоцианатов и ароматических или гетероциклических соединений в условиях реакции Фриделя-Крафтса хорошо известно и приводит к тиамидам или циклическим тиамидам, если реакция протекает внутримолекулярно. Нами впервые изучены внутримолекулярные реакции изотиоцианатной группы и фуранового цикла в присутствии безводного AlCl_3 . Показано, что характер протекающих превращений существенным образом зависит от структуры исходного фуранового субстрата [1-3].



Литература

1. Abaev V.T., Tsiunchik F.A., Gutnov A.V., Butin A.V. // *J. Heterocycl. Chem.* 2008. Vol. 45. P. 475-481.
2. Butin A.V., Tsiunchik F.A., Abaev V.T., Zavodnik V.E. // *Synlett* 2008. P. 1145-1148.
3. Butin A.V., Tsiunchik F.A., Abaev V.T., Bosikova K.V. // *Arkivoc.* (in press).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №07-03-00352) и фирмы Bayer HealthCare AG (Germany).

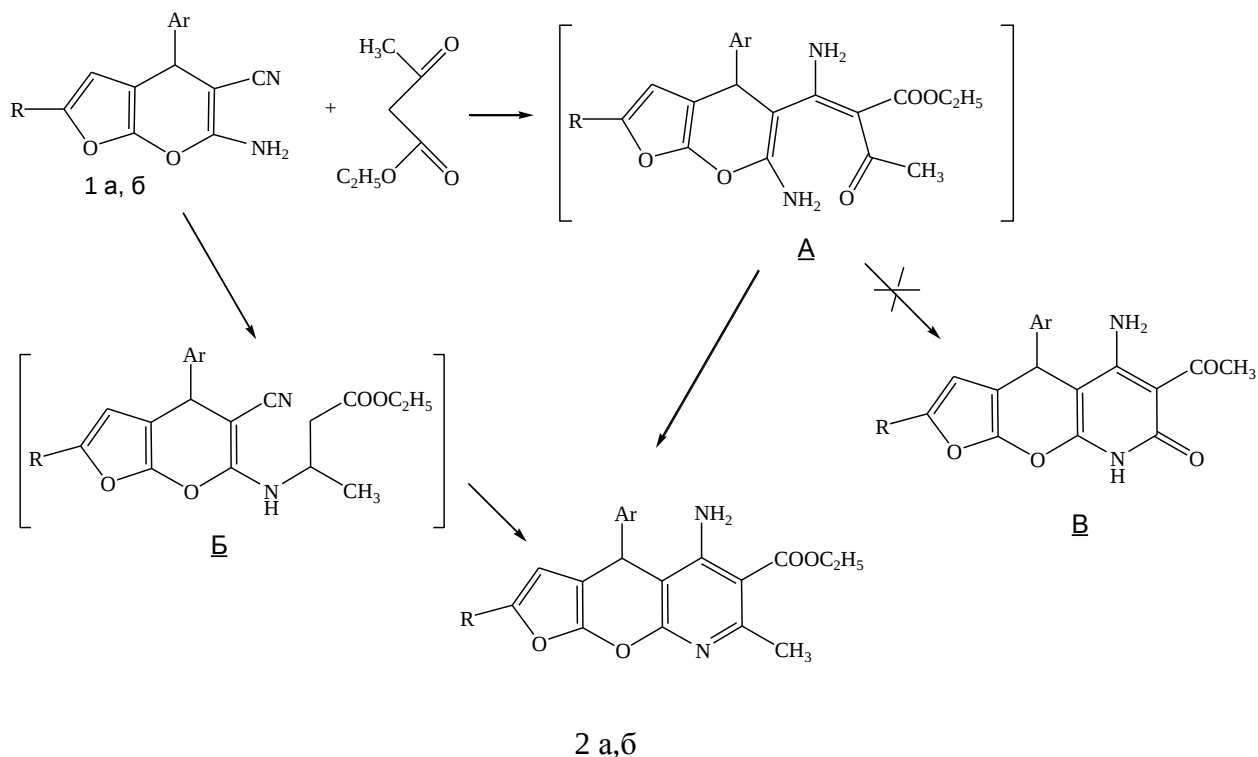
НИИ химии гетероциклических соединений Кубанского государственного технологического университета, Краснодар, alexander_butin@mail.ru

Северо-Осетинский государственный университет, Владикавказ

6-АМИНО-4Н-ФУРО[2,3-В]ПИРАН-5-КАРБОНИТРИЛЫ В РЕАКЦИИ С АЦЕТОУКСУСНЫМ ЭФИРОМ И АЛКОГОЛИЗА.

Важным классом гетероциклических соединений, представляющий значительный интерес вследствие разнообразных химических превращений и возможности практического применения, являются 6-амино-4-арил-2R-4Н-фуоро[2,3-б]пиран-5-карбонитрилы **1 а,б**. Эти бифункциональные соединения, содержащие в вицинальном положении нитрильную и аминогруппы являются перспективными исходными соединениями для получения труднодоступных аннелированных гетероциклических систем. Соединения **1 а,б** были изучены в реакции с ацетоуксусным эфиром и алкоголиза.

Реакция с ацетоуксусным эфиром проводилась в условиях основного катализа в растворе этанола.



1,2 а) R=C₆H₅, Ar =C₆H₄-Cl-2; **б)** R=C₆H₄-CH₃-3, Ar =C₆H₄-Cl-2;

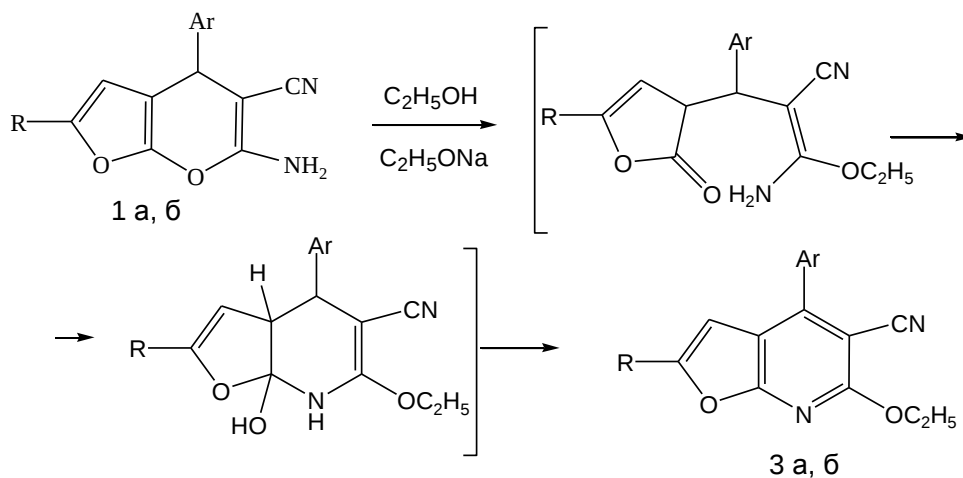
По данным физико-химических и спектральных характеристик продукт реакции охарактеризован как этиловый эфир 5-амино-4-арил-7-метил-2R-4Н-1,9-диоксо-8-аза-циклопента[б]нафталин-6-карбоновой кислоты **2 а, б**. Ацетоуксусный эфир в условиях основного катализа первоначально реагирует с образованием β -енамиодиона **A**. Интермедиат претерпевает внутримолекулярную гетероциклизацию с элиминированием воды с образованием пиридинового кольца – структура **2 а, б**.

Не исключалась первоначальная атака по аминогруппе субстрата **1 а, б** с участием оксогруппы ацетоуксусного эфира, образованием интермедиата **Б**, с последующей циклизацией с участием цианогруппы субстрата, однако, и этот путь (**Б**) реакции приводит к продукту **2 а, б**.

Стабилизация интермедиата А через элимирование молекулы этанола с образованием конденсированной пиридиновой структуры В в изученных условиях не реализуется.

В ЯМР¹H спектрах соединений 2 а,б отмечены синглет винильного протона фуранового кольца при 6.5-6.7 м.д., синглет протона при третичном атоме углерода расположен при 5,4-5.8 м.д., уширенный синглет аминогруппы находится при 12.0 – 12.7 м.д., протоны метильной группы сложноэфирного заместителя проявляются при 1.30 - 1.35 м.д., протоны метиленовой группы сложноэфирного фрагмента расположены при 4.40-4.45 м.д., сигнал протонов метильной группы ароматического заместителя (для соединения 2б) лежит в области 2.15 м.д..

Изучено поведение фуропиранов 1 а,б под действием сильного нуклеофильного реагента – алкоголята натрия. Реакция проводилась при эквимольном соотношении алкоголята натрия и фуропиранов, в растворе этанола. По данным физико-химических и спектральных характеристик продукт реакции охарактеризован как 4-арил-6-этокси-2R-фуро[2,3-б]пиридин – 5-карбонитирил (3а, б).



1,3 а) R=C₆H₅, Ar =C₆H₄-Cl-2; **б)** R=C₆H₄-CH₃-3, Ar =C₆H₄-Cl-2;

Образование пиранового цикла соединений 1 а,б за счёт внутримолекулярного взаимодействия гидроксильной и цианогрупп является обратимым процессом [1], при определённых условиях, под действием нуклеофильных реагентов пирановый цикл может раскрываться с последующей циклизацией и ароматизацией в пиридиновую структуру за счёт атома азота аминогруппы. В ИК-спектрах отсутствует полоса поглощения аминогруппы. В спектре ЯМР¹H наблюдается серия сигналов в сильном поле при 1.40 – 1.45 м.д. и 3.90 – 4.00 м.д., соответствующих протонам эфирного фрагмента, синглет протона фуранового кольца проявляется при 6.3 – 6.4 м.д., сигнал протонов метильной группы ароматического заместителя (для соединения 3б) лежит в области 2.35 м.д..

Литература

1. Бабичев Ф.С., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П., Промоненков В.К., ВоловенкоЮ.М. Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и С-Н-, О-Н- и S-Н- групп. Наукова думка, Киев, 1985

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых №МК-3581.2007.3.

Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, aniskovatv@mail.ru

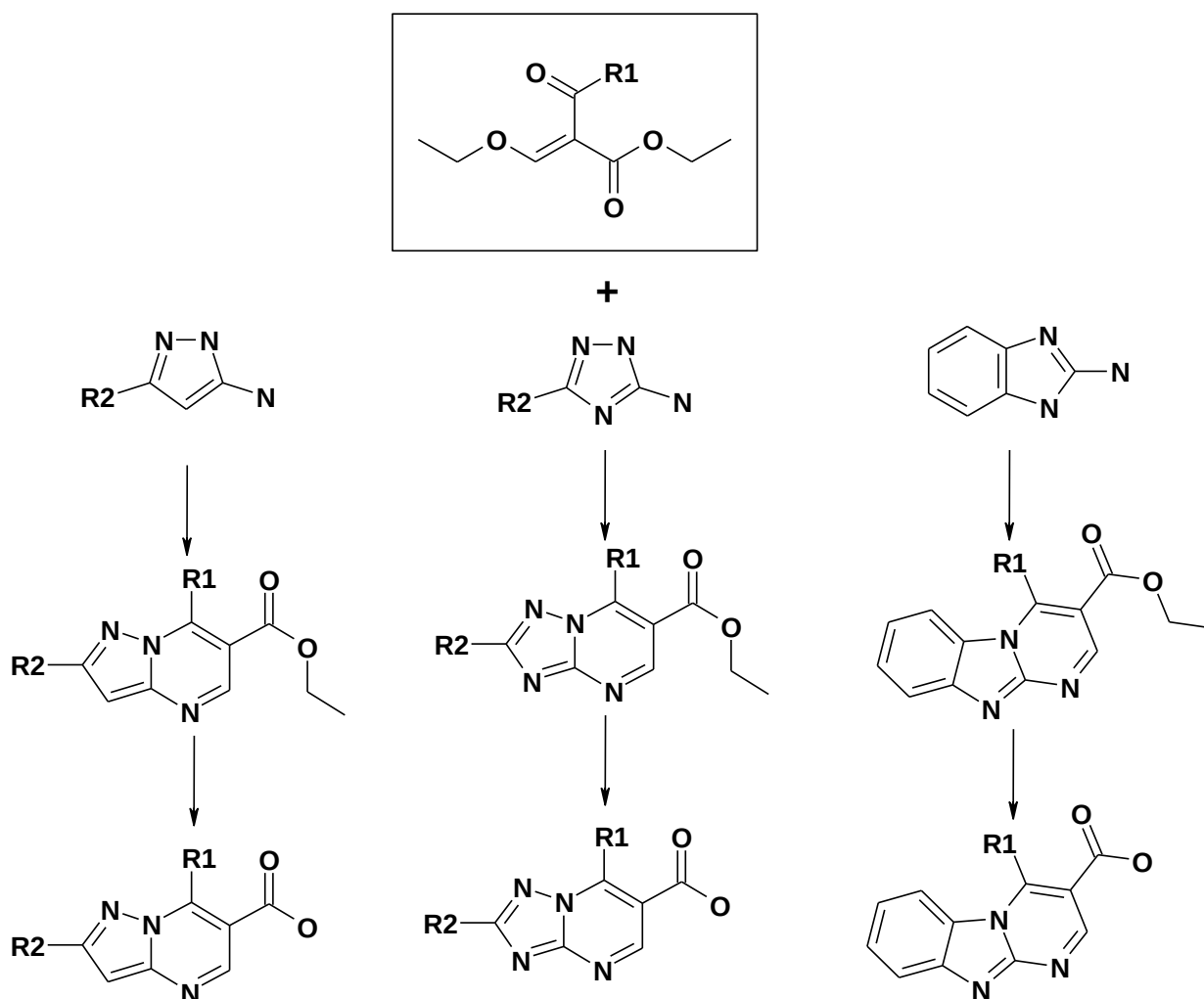
Энгельсский технологический институт (филиал) Саратовского государственного технического университета

В.Ю. Четвериков, С.Г. Холзинев, Ж.В. Казарян, Б.И. Уграк

КАРБЭТОКСИМЕТИЛЕНКЕТОЭФИРЫ В СИНТЕЗЕ 3-КАРБОКСИПИРИМИДИНОВ

Из литературных данных [1,2,3] известно, что конденсацией N-незамещенных 3-аминопиразолов с этиловым эфиром этоксиметиленацетоуксусной кислоты синтезированы 7-метил-6-этоксикарбонилпиразоло(1,5-а)пиримидины.

Нами исследованы реакции образования гетероциклических соединений взаимодействием различных карбэтоксиметиленкетоэфиров с N-незамещенными 3-аминопиразолами, 1,2,4-аминотриазолами, бензимидазолом.



$R_1 = \text{CH}_3\text{-}, \text{CHF}_2\text{-}, \text{CF}_3\text{-}, \text{cyclopropyl-}.$

$R_2 = \text{H-}, \text{CH}_3\text{-}, \text{C}_2\text{H}_5\text{OOC-CH}_2\text{-}.$

Строение полученных 3-карбоксипиримидинов подтверждено данными спектроскопии ЯМР и масс спектрометрии.

Литература

1. FARMACO. ED. SCL., 1979, 34, NO 10, 898-906.
2. J. Heterocycl. Chem., 32 (1995) N 1, 291-298

З. Г.Г.Данагулян, А.П.Бояхчян, Л.Г.Саакян, А.Г.Данагулян. Сб. тезисов международной конференции по химии гетероциклических соединений, МГУ им. М.В.Ломоносова, ИИХР, Москва, 2005. 343 с.

ФГУП «Государственный Научный Центр по Антибиотикам», Москва.

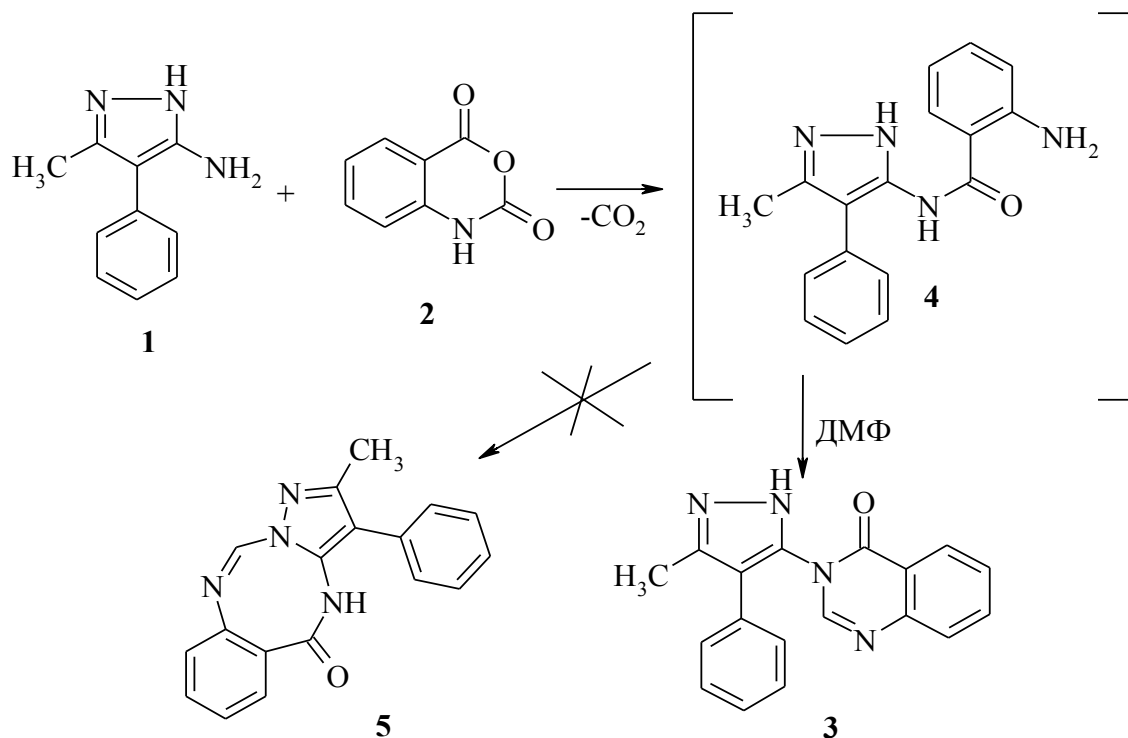
А.С. Чувашлев, Д.В. Крыльский, Х.С. Шихалиев

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 5-АМИНО-3-МЕТИЛ-4-ФЕНИЛПИРАЗОЛА С ИЗАТОВЫМ АНГИДРИДОМ

В рамках работы над созданием новых гетероциклических соединений на основе 3(5)-аминопиразолов была изучена реакция конденсации аминопиразола (**1**) с изатовым ангидридом (**2**). Как установлено нами ранее, конденсация изатового ангидрида с аза-бинуклеофилами в среде ДМФ включает стадии ацилирования, сопровождающегося декарбоксилированием, и гетероциклизации с выбросом молекулы аммиака (амина), причем атом азота уходит из фрагмента бинуклеофила [1].

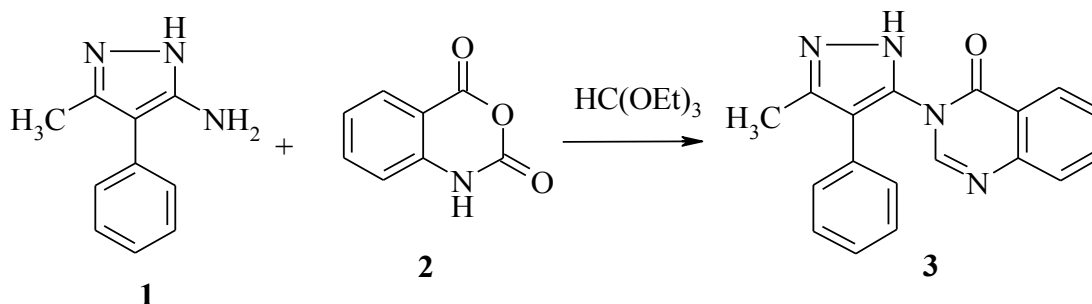
При проведении реакции в среде ДМФ с выходом 35% был получен продукт с молекулярной массой 302 (масс-спектрометрически), в ЯМР-¹H спектре которого наблюдались следующие сигналы: синглет трех протонов метильной группы $\delta=2.35$ м.д., набор сигналов, соответствующий 10 Н в области ароматики 7.10-8.32 м.д., синглет 1 протона имино-группы $\delta=13.10$ м.д.

На основании приведенных спектральных данных продукту реакции приписана структура 3-(3-метил-4-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)-4(3*H*)-хиназолинона (**3**). Предполагаемый механизм реакции включает ацилирование аминопиразола **1** изатовым ангидридом с отщеплением CO₂, после чего диметилформамид выступает в качестве сшивающего одноатомного агента:



Образование альтернативного продукта 5, содержащего восьмиатомный цикл, представляется менее вероятным.

Для подтверждения данного предположения был осуществлён встречный синтез с использованием в качестве сшивающего агента ортоэфира. Полученное соединение оказалось идентичным продукту реакции аминопиразола с изатовым ангидридом в среде диметилформамида по температуре плавления (275 °С) и хроматографически, причём в случае ортоэфира выход оказался вдвое большим и составил 68%.



При проведении реакции в среде ксилола был с малым выходом выделен ожидаемый линейный продукт 4, отличный от продуктов предыдущих реакций (ТСХ), циклизация которого в данном случае невозможна.

Литература

1. Шихалиев Х.С. Конденсация изатового ангидрида с гетарилгуанидинами / Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский, А.С. Шестаков, А.В. Фалалеев // Журн. общей химии. 2003. Т. 73, вып. 7. С. 1216-1219.

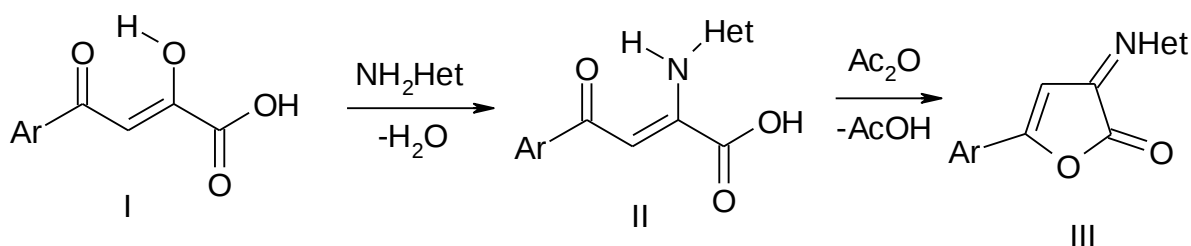
Воронежский государственный университет, Воронеж, alextsh@yandex.ru

С.А. Шипиловских, А.Е. Рубцов, В.В. Залесов

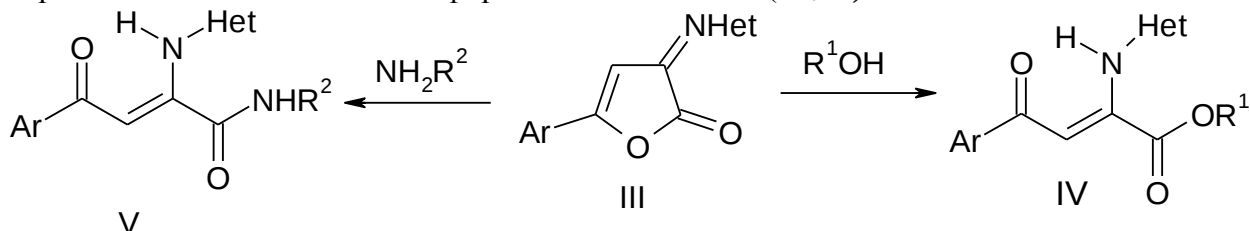
СИНТЕЗ 4-АРИЛ-2-ГЕТЕРИЛАМИНО-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ.

В последнее время всесторонне исследовались химические превращения ароилпировиноградных кислот(I) (АПК) и соединений, полученных на их основе. Параллельно с химическими превращениями широко исследовалась и биологическая активность производных АПК [1], среди которых были обнаружены соединения с анальгетической, противовоспалительной, противосудорожной и другими видами активности. Модификация АПК фармакофорными группировками приводит к новым биологически активным соединениям, часто с прогнозируемым результатом. В этой связи нами предпринята попытка синтезировать соединения, сочетающие в структуре фрагменты различных биологически активных гетероциклических соединений и пировиноградной кислоты.

Нами установлено, что в результате взаимодействия АПК(I) с замещенными 4-пиразолил-и 2-тиоениламинами образуются соответствующие 4-арил-2-гетериламино-4-оксобут-2-еновых кислоты (II). Циклизация последних в уксусном ангидриде приводит к 5-арил-3-гетерилимино-3Н-фуран-2-онам(III).



Полученные фураноны (III) дециклизуются под действием спиртов и аминов с образованием соответственно эфиров и амидов кислот (IV, V).



Литература

1. Козьминых В.О., Козьминых Е.Н. // Хим.-фарм. журнал. -2004. - Т.38, № 2. С. 10-19.

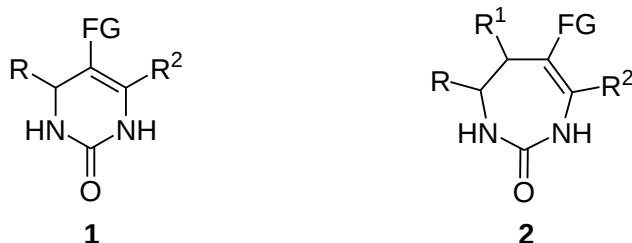
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №08-03-00488а).

ГОУВПО «Пермский государственный университет», Пермь, rubtsov@psu.ru

А.Д. Шуталев

ОБЩИЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ 5-ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ 2,3,6,7-ТЕТРАГИДРО-1H-1,3-ДИАЗЕПИН-2-ОНОВ

5-Функционально замещенные 2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,3-дiazепин-2-оны (1) являются гомоаналогами 5-функционализированных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов (2). Однако, в то время как методы получения последних достаточно хорошо разработаны [1], diaзепино-ны 2 до настоящего времени остаются практически недоступными.



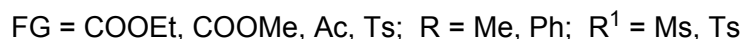
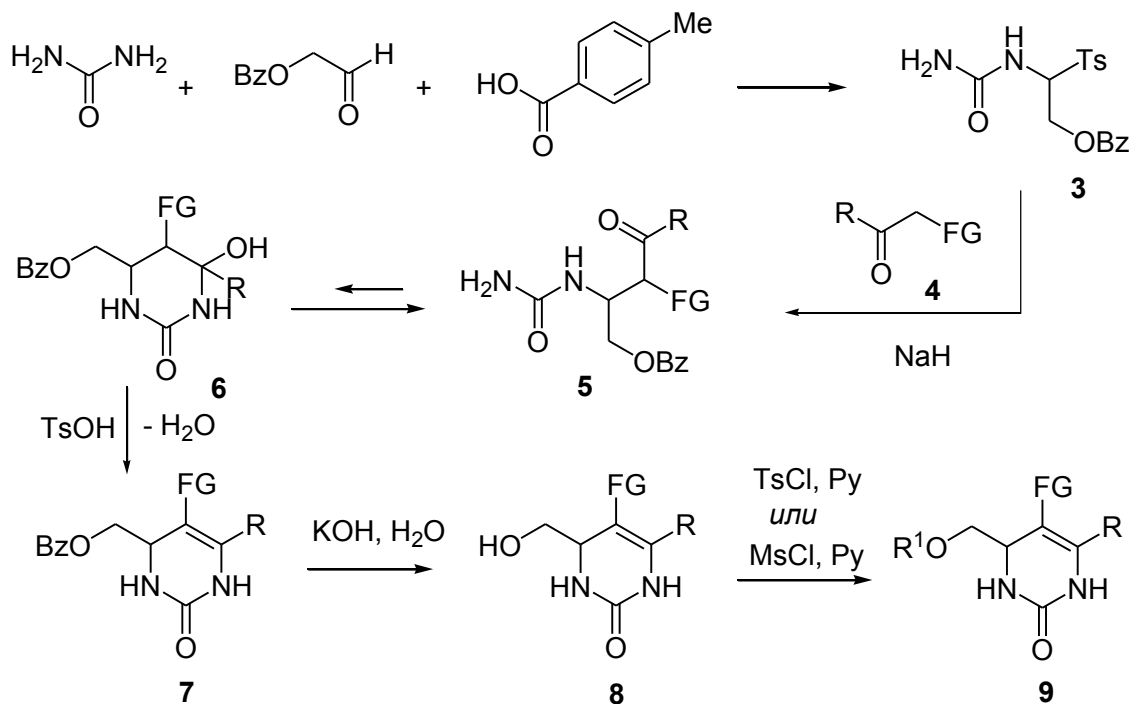
FG = функциональная группа

Единственно известными соединениями типа 2 являются эфиры-2-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,3-diazепин-5-карбоновых кислот (2 FG = COOR'; R¹ = H; R² = Me, Ph), которые образуются при реакции соответствующих метил- и этил-2-оксо-4-хлорметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилатов (1 FG = COOR'; R = CH₂Cl; R² = Me, Ph)

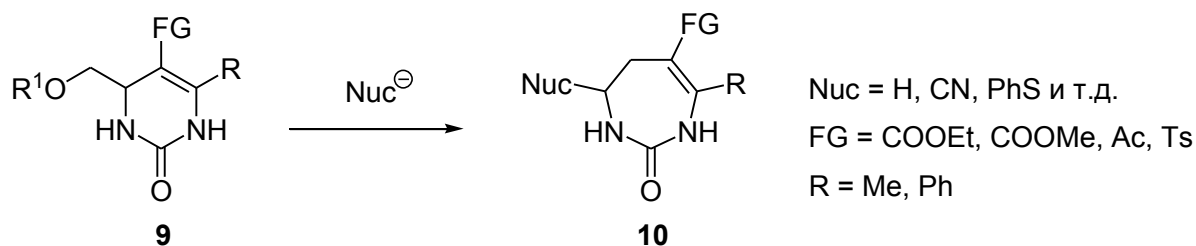
с некоторыми нуклеофильными реагентами [2-6], протекающей с расширением цикла. Существенным недостатком этого синтеза является невозможность получения исходных 4-хлорметилзамещенных пиримидинов **1** традиционными методами [1], что делает их крайне труднодоступными веществами. Нами предположено, что в качестве исходных соединений в синтезе диазепинонов **2** могут быть использованы 4-тозилокси- или 4-мезилоксиметилзамещенные пиримидины **1** ($R = CH_2OTs, CH_2OMs$). В настоящем сообщении излагается разработанный нами общий метод получения указанных соединений, а также их применение в синтезе разнообразных диазепинонов **2**.

Первым этапом работы явился синтез *N*-[(2-бензоилокси-1-тозил)этил]мочевины (**3**) трехкомпонентной конденсацией мочевины, бензоилоксиэтаналь и *p*-толуолсульфиновой кислоты. Реакция протекает в воде при комнатной температуре в течение 24 ч и приводит к образованию соединения **3** с выходом 87%.

Тозильная группа в мочеvine **3** является легко уходящей и замещается при обработке **3** натриевыми енолятами карбонильных соединений **4**, в качестве которых нами использовались этиловый и метиловый эфиры ацетоуксусной кислоты, этиловый эфир бензоилуксусной кислоты, ацетилацетон, тозиллацетон. В результате реакции с высокими выходами были получены соединения **5**, существующие предпочтительно в форме оксоалкилмочевин, а не в форме изомерных им 4-гидроксигексагидропириимидин-2-онов **6**. При кипячении оксоалкилмочевин **5** в спирте или в ацетонитриле в присутствии *p*-толуолсульфокислоты протекает дегидратация промежуточно получающихся циклических форм **6** с образованием тетра-гидропириимидин-2-онов **7** с выходами до 93%.



Гидролиз бензоатов **7** легко протекает при комнатной температуре в присутствии KOH или NaOH в водно-спиртовых растворах, в результате чего с выходами до 91% нами получены 4-гидроксиметилзамещенные тетрагидропириимидины **8**. Реакцией последних с мезилхлоридом или тозилхлоридом в присутствии оснований синтезированы пириимидины **9**, являющиеся ключевыми соединениями для синтеза диазепинонов **10**.



Нами изучены реакции пиримидинов **9** с различными нуклеофильными реагентами и показано, что продуктами этих реакций являются диазепиноны **10**. Выявлена зависимость выхода последних от условий реакции. Выделены и охарактеризованы некоторые промежуточные и побочные продукты превращения **9** в **10**. Предложена схема протекания этого процесса, хорошо объясняющая найденные закономерности.

Литература

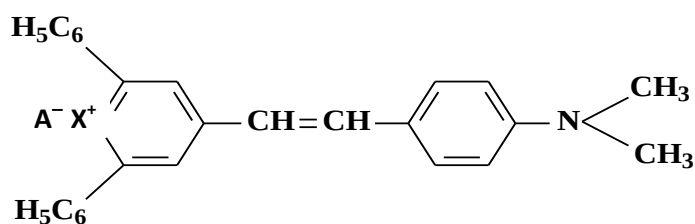
1. Kappe C.O. // Acc. Chem. Res. 2000. Vol. 33. P. 879-888.
2. Baldwin J.J., McClure D.E., Claremon D.A. // U.S. Patent 4677102, 1987.
3. Bullock E., Carter R.A., Gregory B., Shields D.C. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972. P. 97-98.
4. Ashby J., Griffiths D. // J. Chem. Soc. Perkin Trans.1. 1975. P. 657-662.
5. Bullock E., Carter R.A., Cochrane R.M., Gregory B., Shields D.C. // Can. J. Chem. 1977. Vol. 55. P. 895-905.
6. Claremon D.A., Rosenthal S.A. // Synthesis. 1986. P. 664-665.

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В.Ломоносова, Москва,
 shutalev@orc.ru

Н.И. Ястребова, П.Е. Беляков, А.С. Часовских

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ХАЛЬКОГЕНПИРИЛОЦИАНИНОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ С АМИНАМИ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

Ранее нами было показано, что халькогенпирилоцианиновые красители (ХЦПК) взаимодействуют с неорганическими анионами с образованием новой полосы в электронных спектрах поглощения [1], а также обладают сольватохромией – способны изменять окраску в растворителях различной природы [2]. Особенно сильно сольватохромные эффекты выражены в растворителях с высокой нуклеофильностью: пиридине, диметилформамиде, диметилсульфоксиде. В настоящей работе изучено взаимодействие солей 2,6-дифенил-4-(4-диметиламиностирил)пирилия (ПХ), –тиопирилия (ТП) и –селенопирилия (СП):



(A – неорганический анион, X – O, S, Se)

с аминами. В качестве аминов исследованы триэтиламин, моноэтаноламин и гидразин.

На рисунках 1 - 3 приведены электронные спектры ХПЦК в присутствии триэтиламина через разные промежутки времени после сливания растворов.

Анализ приведенных рисунков показывает, что взаимодействие триэтиламина с ХПЦК происходит во времени, при этом интенсивность длинноволновой полосы резко уменьшается. Одновременно происходит bathochromic смещение полосы поглощения. В спектрах наблюдается появление двух изобестических точек, которые свидетельствуют о равновесном существовании в растворе двух форм реагента: исходного катиона и продукта реакции.

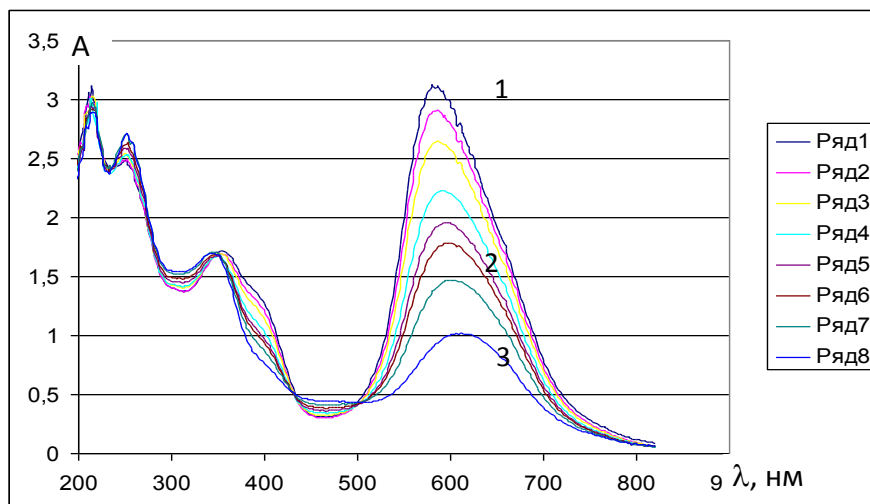


Рис. 1. Электронные спектры поглощения ПХ ($1 \cdot 10^{-4}$ М)

в присутствии триэтиламина ($2 \cdot 10^{-4}$ М) через разные промежутки времени после сливания: 1 – 1 мин., 2 – 5 мин., 3 – 30 мин

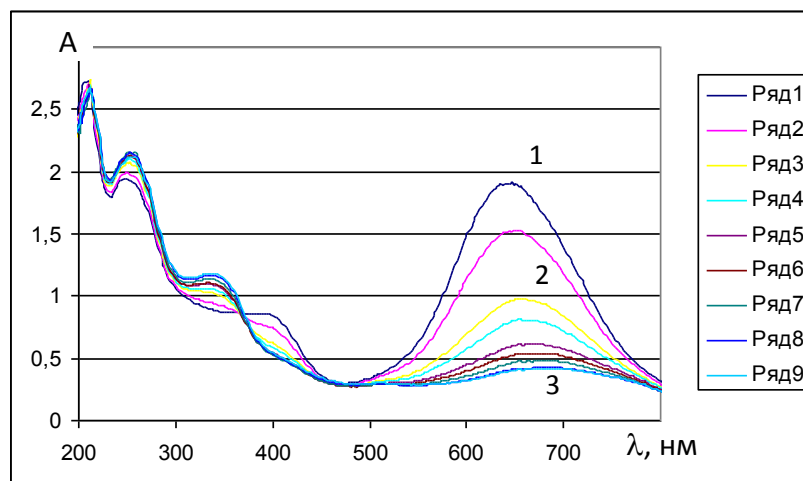


Рис. 2. Электронные спектры поглощения ТП ($1 \cdot 10^{-4}$ М)

в присутствии триэтиламина ($1 \cdot 10^{-3}$ М) через разные промежутки времени после сливания: 1 – 0,5 мин., 2 – 5 мин., 3 – 30 мин.

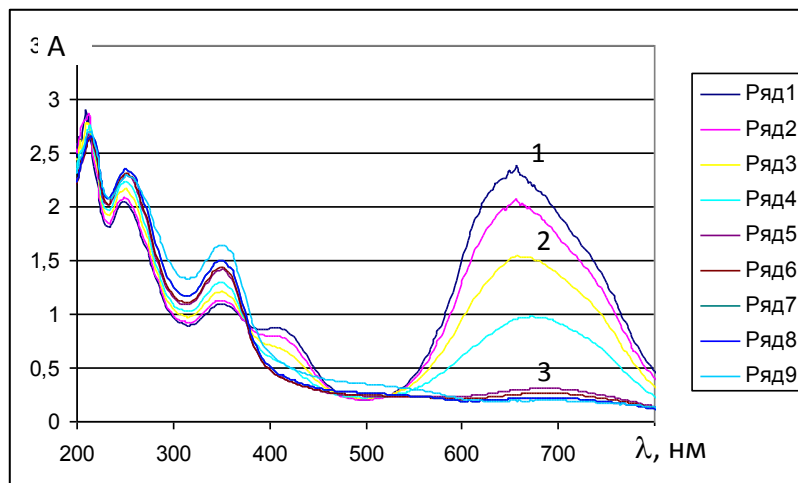


Рис. 3. Электронные спектры поглощения СП ($1 \cdot 10^{-4}$ М) в присутствии триэтиламина ($2 \cdot 10^{-4}$ М) через разные промежутки времени после сливания: 1 – 1 мин., 2 – 5 мин., 3 – 30 мин

Установлено, что все амины взаимодействуют однотипно. При концентрации аминов более 10^{-4} моль/л окраска красителей практически мгновенно изменяется от синезеленой до желтой, что связано с исчезновением в длинноволновой полосы поглощения в спектре. Появление новой полосы в спектрах не зафиксировано.

Были сняты кинетические кривые зависимости оптической плотности растворов ПХ от концентрации аминов (рисунки 4 – 5). Измерение оптической плотности растворов проводили в кювете с толщиной слоя 1 см при $\lambda = 590$ нм. Установлено, что скорость реакции уменьшается в ряду (в скобках приведены значения pK_a аминов): триэтиламин (10,87) > Моноэтаноламин (9,5) > гидразин (8,1). Наблюдается явно выраженная корреляция между основностью амина и скоростью реакции.

Проведенные исследования приводят к выводу: взаимодействие ХПЦК с анионами и аминами имеет принципиально разный характер. В случае анионов образуются ионные ассоциаты, а в случае аминов ассоциаты не образуются, решающую роль играет основность аминов. Вероятно, амины катализируют процесс гидролиза красителей, создавая щелочную реакцию среды при взаимодействии с водой. Гидролиз протекает с размыканием гетероароматического цикла, что и приводит к исчезновению длинноволновой полосы поглощения. Можно отметить, что пиридин, основность которого намного ниже ($pK_a = 5,23$), в реакциях с ХПЦК проявляет себя аналогично анионам.

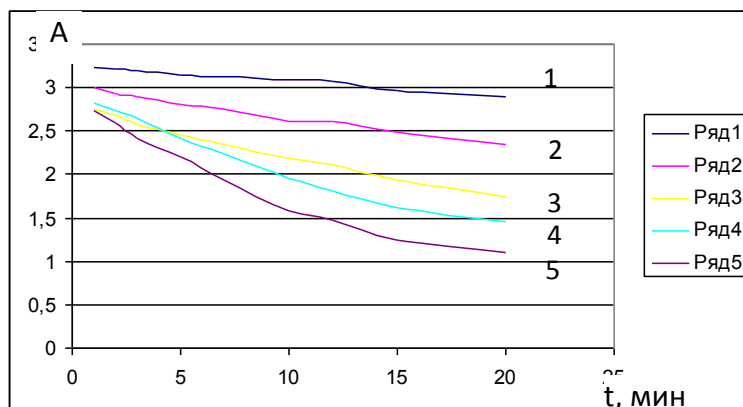


Рис. 4. Кинетические кривые зависимости оптической плотности растворов ПХ ($1 \cdot 10^{-3}$ М) при различной концентрации моноэтаноламина в растворе ($c \cdot 10^4$, М): 1 – 0,8, 2 – 1, 3 – 1,2, 4 – 1,4, 5 – 1,6

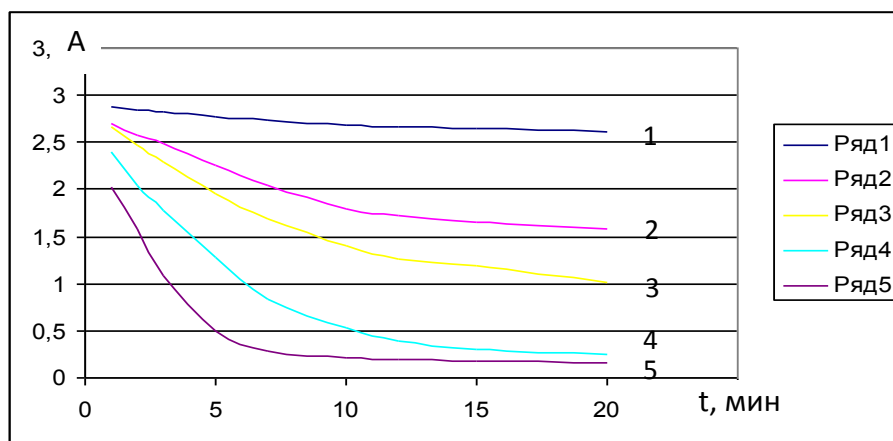


Рис. 5. Кинетические кривые зависимости оптической плотности растворов ПХ ($1 \cdot 10^{-3}$ М) при различной концентрации триэтиламина в растворе ($c \cdot 10^4$, М): 1 – 0,8, 2 – 1, 3 – 1,2, 4 – 1,4, 5 – 1,6

Зависимость оптической плотности растворов ПХ (при $\lambda = 590$ нм) от концентрации аминов, дает принципиальную возможность разработки методики фотометрического определения аминов. Для каждого амина был выбран временной интервал, в котором оптическая плотность раствора прямо пропорциональна концентрации амина. Градуировочные графики строили в координатах $\Delta A = f(C_{Am})$, где ΔA – разность между оптической плотностью контрольного раствора и оптической плотностью раствора содержащего амин, C_{Am} – концентрация амина.

Уравнения градуировочных графиков и коэффициенты корреляции приведены ниже:

Гидразин: $A = 4,715 \cdot 10^3 \cdot C - 0,266$; $r = 0,9988$

Моноэтаноламин: $A = 2,035 \cdot 10^3 \cdot C - 1,528$; $r = 0,9932$

Триэтаноламин: $A = 1,945 \cdot 10^4 \cdot C - 1,49$; $r = 0,9849$

Литература

1. Чернова Р.К., Ястребова Н.И., Иванова М.А. // ЖАХ. 2006. Т.61. Вып.3. С.249-254.
2. Ястребова Н.И., Иванова М.А., Чернова Р.К. и др. // Сб.научных трудов. Вып. 8. – Саратов: СВИБХБ, 2007. С. 70-74.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Абаев В.Т., 301
 Агеенко Н.В., 258
 Аксенов А.В., 7, 10, 14, 16, 18, 20, 21, 22
 Аксенов Н.А., 20
 Аксенова И.В., 7, 10, 14, 16, 18
 Алексеев В.В., 199
 Алиев З.Г., 176, 224, 250, 293
 Алифанов В.Л., 24
 Алмаева А.Ф., 25, 28
 Амальчиева О.А., 32
 Андин А.Н., 66
 Андреев К.В., 25, 28
 Аниськов А.А., 34
 Аниськова Т.В., 36, 302
 Аристов В.Ф., 52

Б

Бабаев Е.В., 24, 38
 Бабенышева А.В., 39, 173, 176, 276
 Бабицкая В.Г., 297
 Бадовская Л.А., 42
 Баранин С.В., 148, 150
 Беленький Л.И., 45
 Белоусова З.П., 203
 Беляева С.А., 49
 Беляков П.Е., 309
 Бердников Е.А., 157
 Боздырева К.С., 176, 185
 Бойко И.И., 50
 Болтачева Н.С., 284
 Боровлев И.В., 81
 Булавка В.Н., 52
 Буров А.М., 53
 Бутин А.В., 56, 186, 207, 301
 Бутов Г.М., 57
 Быстрицкая О.А., 237

В

Валова М.С., 60
 Варшаломидзе И.Э., 63
 Василин В.К., 86, 143, 146, 151
 Васильев А.Н., 260, 269
 Васильев Л.С., 67
 Васильева Т.В., 269
 Ватолина Н.А., 66

Великородов А.В., 126, 153
 Вишнякова Г.А., 57
 Воронин С.П., 77
 Воронкова В.А., 67

Г

Гаврилов А.Г., 69
 Гаврилова Н.Е., 214
 Ганебных И.Н., 60
 Гнездилов Е.Ю., 143
 Голанцов Н.Е., 181
 Голиков А.Г., 102
 Горбунов А.И., 70, 72
 Григорьева Е.И., 269
 Григорьева О.А., 73
 Григорьева Э.А., 212
 Гринёв В.С., 75
 Громова Г.П., 45
 Губина Т.И., 77
 Гунькин И.Ф., 167

Д

Давуди М.М., 80
 Данилова Н.С., 103
 Демидов О.П., 81
 Демидова Н.В., 20, 21, 22
 Денисламова Е.С., 84, 176
 Денисов М.С., 111
 Денисова Ю.И., 86
 Диденко В.В., 88
 Диренко Д.Ю., 28
 Дмитриев М.В., 250
 Дорогов М.В., 245, 247
 Дорохов В.А., 67, 148, 150
 Доценко В.В., 91, 95, 291
 Древко Б.И., 25, 28, 210, 221
 Древко Я.Б., 97
 Дыренков Р.О., 100

Е

Егоров С.В., 102
 Егорова А.Ю., 32, 36, 75, 118, 302
 Елисеев Е.С., 103
 Емелина Е.Е., 205
 Ермохин В.А., 106, 108

Ж

Жиров А.М., 16

З

Залесов В.В., 111, 214, 237, 306

Зарубин Ю.П., 103, 112

Зерова И.В., 196, 199

Зык Н.В., 232

И

Иванова А.П., 50

Иващенко А.В., 245

Ильичёва И.А., 112

К

Кадуцкий А.П., 116

Казарян Ж.В., 296, 304

Кайгородова Е.А., 141

Каламбетова Л.С., 120

Каминский В.А., 258

Камнева И.Е., 118

Караиванов Н.Ц., 20, 21, 22

Карчава А.В., 181

Касаточкин А.Н., 205

Ким Д.Г., 279

Кириллов Н.Ф., 69

Кленова Н.А., 106

Клинчина М.Л., 100

Клочкова И.Н., 34, 121

Ковалев В.Б., 126

Ковальчук Т.А., 155

Колеватова Я.Г., 128

Комков А.В., 67

Коньков С.А., 130

Конюшкин Л.Д., 141

Коптелов Ю.Б., 135, 139

Корнева А.К., 106

Корякова О.В., 60

Косолапова Л.С., 157

Костенко Е.С., 141

Костюкова О.Н., 56

Косулина Д.Ю., 143, 146, 151

Косякин В.С., 212

Кочетков К.А., 249

Кочубей В.С., 223

Кравцов И.В., 148, 150

Крапивин Г.Д., 143, 146, 151

Красносельский С.С., 267

Кривенько А.П., 7, 63, 212, 265, 289

Кривоколыско С.Г., 91, 95, 291

Кривошеев В.Б., 153

Крыльский Д.В., 305

Крысин М.Ю., 49, 202, 228

Куанчалиева А.К., 153

Кузьменок Н.М., 155

Кулаева К.Х., 258

Кумшаева А.Б., 21

Курбангалиева А.Р., 157

Куркин А.В., 161

Кутковая Н.В., 111, 237

Л

Леденёва И.В., 88

Летова Е.Б., 284

Лисовенко Н.Ю., 188

Литвинов В.П., 91, 95, 291

Литвинов Ю.М., 164, 165

Лобач. Д.А., 10

Логинова Н.Ю., 167

Лодочникова О.А., 157

Лысенко С.А., 56

Лысых Б.А., 57

Лыщиков А.Н., 260

Любунь Е.В., 75

Лют Армель П., 49

Ляховненко А.С., 14

М

McMurray С.Т., 272

Макаров О.Е., 297

Маликова И.В., 16

Маликова П.В., 7

Мандыч В.Г., 210

Маркова Л.И., 170

Марочкин И.И., 172

Масливец А.Н., 39, 84, 100, 173, 176, 179, 185, 224, 250, 276, 293

Масливец В.А., 173, 176, 179, 276

Махмудов Р.Р., 111, 237

Машевская И.В., 100

Мелконян Ф.С., 181

Меньшова М.А., 128

Милич А.А., 207

Миронов А.Ф., 239

Михайлов С.В., 72

Моисеев И.К., 130, 191

Мокрушин И.Г., 176, 185

Мокрушина Г.А., 284

Молчанов А.П., 139

Мохов В.М., 57

Н

Насакин О.Е., 260
 Неволина Т.А., 186
 Некрасов Д.Д., 188
 Немыкина О.А., 18
 Нечаева О.Н., 191
 Никитина В.Е., 297
 Никишин А.Ю., 73
 Николаева А.А., 242
 Никурашина М.Л., 210
 Носачев С.Б., 194, 195

О

Овчинникова И.Г., 60
 Огородникова Н.П., 120
 Одегова Т.Ф., 237
 Осипова М.П., 269
 Осянин В.А., 274

П

Пакальнис В.В., 196, 199
 Пальцев Д.Г., 108
 Панкратов А.Н., 297
 Паршин Г.Ю., 57
 Пендюх В.В., 24
 Пенина Д.В., 202
 Перевалов В.П., 223
 Петров А.А., 205
 Петров В.В., 172
 Петров Д.Ю., 203
 Пилипенко А.С., 207
 Пименова Е.В., 208
 Писаренко С.В., 81
 Пичугина Е.А., 194
 Плотников С.В., 210
 Поварова Л.В., 42
 Поплевина Н.В., 212
 Потапова И.А., 203
 Пулина Н.А., 111, 214
 Пурыгин П.П., 103, 106, 108, 112, 191,
 203, 274
 Пчелинцева Н.В., 53, 128, 217

Р

Радюшкина Т.А., 221
 Рамазанов А.К., 223
 Рачёва Н.Л., 176, 224
 Рекина Л.В., 86
 Родин О.Г., 223
 Родина Л.Л., 242

Романов П.С., 49, 202, 228
 Романова Н.Н., 232
 Рощина Н.В., 239
 Рубцов А.Е., 237, 306
 Рубцов Н.А., 111
 Румянцева В.Д., 239
 Русинов Г.Л., 60
 Рыбалко И.И., 232
 Рыжаков А.В., 242
 Рябухин Ю.И., 120

С

Сайк С.П., 139
 Салманова И.А., 103
 Самарский М.В., 170
 Сапегин А.В., 245
 Сахаров В.Н., 247
 Свиридова Л.А., 249
 Сердюкова Т.Н., 170
 Силайчев П.С., 176, 250
 Скворцов И.М., 253
 Слабко О.Ю., 258
 Смирнов А.В., 245, 247
 Смирнов В.И., 45
 Смирнов М.П., 260
 Соколов А.В., 191
 Соловьев А.С., 202
 Соловьев П.А., 280
 Сорокин В.В., 262, 265
 Старкова Н.Н., 120
 Строганова Т.А., 86, 146
 Субботин В.Е., 265

Т

Trushina E., 272
 Тавторкин А.Н., 249
 Тайдаков И.В., 267
 Тесля В.Н., 269
 Тимофеева З.Ю., 36
 Топольян А.П., 181
 Туманин А.Н., 274
 Тутьнина Н.М., 176, 179, 276
 Тырков А.Г., 194, 195
 Тыркова Е.А., 194, 195
 Тюрина Т.В., 279

У

Уграк Б.И., 296, 304
 Уткина А.А., 161
 Учускин М.Г., 186

Ф

Фам Тхи Хонг Зуен, 228
 Федорова О.В., 60
 Федотова О.В., 53, 73, 97
 Фесенко А.А., 280
 Филякова В.И., 284
 Финько А.В., 207
 Фомина Ю.А., 289
 Фролов К.А., 91, 95, 291

Х

Халтурина В.В., 293
 Харченко В.Г., 77
 Холзинев С.Г., 296, 304
 Христолюбова Т.А., 247

Ц

Цеменко О.А., 42
 Цивилева О.М., 297
 Циунчик Ф.А., 56, 301
 Цуканов С.В., 239

Ч

Чадина В.В., 302
 Часовских А.С., 309

Четвериков В.Ю., 296, 304
 Чигорина Т.М., 70
 Чмутова Г.А., 157
 Чувашлев А.С., 305

Ш

Шестопалов А.М., 164, 165
 Шипиловских С.А., 306
 Шихалиев Х.С., 88, 228, 305
 Шкляев Ю.В., 84, 293
 Шматова О.И., 24
 Шуталев А.Д., 80, 280, 307

Щ

Щерба В.В., 297
 Щербаков С.В., 22
 Щербинин В.А., 186
 Щурова Н.А., 195

Ю

Юровская М.А., 161, 181

Я

Якимович С.И., 196, 199
 Яковлева М.А., 202
 Ястребова Н.И., 309

СОДЕРЖАНИЕ

А.П.КРИВЕНЬКО. АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ ПОНОМАРЕВ 1908 – 1967 К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ.....	4
А.В. АКСЕНОВ, И.В. АКСЕНОВА, П.В. МАЛИКОВА. ПРИМЕНЕНИЕ РЕЦИКЛИЗАЦИИ 1,3,5-ТРИАЗИНОВ В СИНТЕЗЕ КАРБОНИЛЬНЫХ И ПОЛИЯДЕРНЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ.....	7
А.В. АКСЕНОВ, И.В. АКСЕНОВА, Д.А. ЛОБАЧ. ПРИМЕНЕНИЕ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРОЗВОДНЫХ 1,2,3-ТРИАЗАФЕНАЛЕНОВ (1Н-НАФТО[1,8-DE][1,2,3]ТРИАЗИНОВ) И 1,3-ДИАЗАФЕНАЛЕНОВ (1Н-ПЕРИМИДИНОВ) В СИНТЕЗЕ АЗАПИРЕНОВ.....	10
А.В. АКСЕНОВ, И.В. АКСЕНОВА, А.С. ЛЯХОВНЕНКО. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,6,8-ТЕТРААЗАПИРЕНА.....	14
А.В. АКСЕНОВ, И.В. АКСЕНОВА, И.В. МАЛИКОВА, А.М. ЖИРОВ. СИНТЕЗ ПИРИДИНОВ РЕАКЦИЕЙ 1,3,5-ТРИАЗИНОВ	16
А.В. АКСЕНОВ, И.В. АКСЕНОВА, О.А. НЕМЫКИНА. СИНТЕЗ ДИПИРИДИЛОВ РЕАКЦИЕЙ 1,3,5-ТРИАЗИНОВ	18
А.В. АКСЕНОВ, Н.Ц. КАРАЙВАНОВ, Н.В. ДЕМИДОВА, Н.А. АКСЕНОВ. СИНТЕЗ 2-R-8-МЕТИЛ-1,3,7-ТРИАЗАПИРЕНОВ.....	20
А.В. АКСЕНОВ, Н.Ц. КАРАЙВАНОВ, Н.В. ДЕМИДОВА, А.Б. КУМШАЕВА. СИНТЕЗ 6-R-2-МЕТИЛ-1Н-1,5,7-ТРИАЗА-ЦИКЛОПЕНТА[CD]ФЕНАЛЕНОВ	21
А.В. АКСЕНОВ, Н.Ц. КАРАЙВАНОВ, Н.В. ДЕМИДОВА, С.В. ЩЕРБАКОВ. СИНТЕЗ 2-R-7-МЕТИЛ-1,3,6,8-ТЕТРААЗАПИРЕНОВ.....	22
В.Л. АЛИФАНОВ, О.И. ШМАТОВА, В.В. ПЕНДЮХ, Е.В. БАБАЕВ. НОВЫЕ СТРАТЕГИИ СИНТЕЗА 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ОКСАЗОЛОВ	24
А.Ф. АЛМАЕВА, Б.И. ДРЕВКО, К.В. АНДРЕЕВ. СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИЙ С ПЯТИХЛОРИСТЫМ ФОСФОРОМ АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ СЕЛЕНАЦИКЛОГЕКСАНОВ	25
А.Ф.АЛМАЕВА, Б.И.ДРЕВКО, Д.Ю. ДИРЕНКО, К.В.АНДРЕЕВ. ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ 1-ФЕНИЛ-3-ЦИКЛОГЕКСАНОНИЛПРОПАН-1-ОНА С СЕЛЕНОВОДОРОДОМ В УСЛОВИЯХ КИСЛОТНОГО КАТАЛИЗА	28
О.А.АМАЛЬЧИЕВА, А.Ю.ЕГОРОВА¹. ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ 3Н-ФУРАН-2-ОНОВ И 4-ОКСОАЛКАНОВЫХ КИСЛОТ ПОД ДЕЙСТВИЕМ 2-(АМИНОМЕТИЛ)БЕНЗАМИНА	32
А.А. АНИСЬКОВ, И.Н. КЛОЧКОВА. СИНТЕЗ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ТИАЗОЛОВОГО И ТИАДИАЗОЛИНОВОГО РЯДОВ НА ОСНОВЕ КАРБОНИЛЬНЫХ И ТИОКАРБАМИДНЫХ СУБСТРАТОВ	34
Т.В. АНИСЬКОВА, А.Ю. ЕГОРОВА, З.Ю. ТИМОФЕЕВА. РЕАКЦИИ 3-АРИЛМЕТИЛЕН-3Н-ФУРАН-2-ОНОВ С МАЛОНОНИТРИЛОМ, МЕТОД ПОСТРОЕНИЯ ФУРОПИРАНОВЫХ СИСТЕМ.....	36
В.В.БАБАЕВ. ПЛАНИРОВАНИЕ СИНТЕЗА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ:ЦИКЛИЗАЦИИ ИЛИ РЕЦИКЛИЗАЦИИ?.....	38
А.В. БАБЕНЬШЕВА, А.Н. МАСЛИВЕЦ. РЕАКЦИИ ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗИНТРИОНОВ С ДИЕНОФИЛАМИ – МЕТОД ПОСТРОЕНИЯ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ	39
Л.А. БАДОВСКАЯ, Л.В. ПОВАРОВА, О.А. ЦЕМЕНКО. ПОЛУЧЕНИЕ ОКСОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХНА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ КАТАЛИТИЧЕСКОГО ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ФУРАНОВ.....	42
Л.И. БЕЛЕНЬКИЙ, Г.П. ГРОМОВА, В.И. СМЕРНОВ. РЕАКЦИИ 2,5-ДИ(2-ТИЕНИЛ)ПИРРОЛОВ	45
С.А. БЕЛЯЕВА, П. ЛЮТ АРМЕЛЬ, П.С. РОМАНОВ, М.Ю. КРЫСИН. ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛИ – НОВАЯ РЕАКЦИОННАЯ СРЕДА ДЛЯ ТРЕХКОМПОНЕНТНЫХ КОНДЕНСАЦИЙ С УЧАСТИЕМ 1,3-ЦИКЛОГЕКСАНДИОНОВ	49
И.И.БОЙКО, А.П.ИВАНОВА. 4-АЛКОКСИНАФТАЛЬДЕГИДЫ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В СИНТЕЗЕ СТИРИЛЬНЫХ КРАСИТЕЛЕЙ ПИРИЛИЕВОГО РЯДА С ШИРОКОЙ ЗОНОЙ ПОГЛОЩЕНИЯ В ВИДИМОЙ ОБЛАСТИ СПЕКТРА.....	50

В.Н. БУЛАВКА, В.Ф. АРИСТОВ. АЦИЛИРОВАНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ ТИОБЕНЗАМИДАМИ В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ ВИЛЬСМЕЙЕРА.....	52
А.М. БУРОВ, Н.В. ПЧЕЛИНЦЕВА, О.В. ФЕДОТОВА. ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ 1,5-ДИКЕТОНОВ ТЕТРАГИДРОНАФТАЛИНОВОГО РЯДА.....	53
А.В. БУТИН, О.Н. КОСТЮКОВА, Ф.А. ЦИУНЧИК, С.А. ЛЫСЕНКО. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ И ПСЕВДООКИСЛИТЕЛЬНЫЕ РЕЦИКЛИЗАЦИИ БЕНЗИЛФУРАНОВ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ	56
Г.М. БУТОВ, Г.Ю. ПАРШИН, Г.А. ВИШНЯКОВА, Б.А. ЛЫСЫХ, В.М. МОХОВ. СИНТЕЗ НОВЫХ АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ 1,3-ДЕГИДРОАДАМАНТАНА	57
М.С. ВАЛОВА, О.В. ФЕДОРОВА, И.Г. ОВЧИННИКОВА, И.Н. ГАНЕБНЫХ, О.В. КОРЯКОВА, Г.Л. РУСИНОВ. СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ХАЛКОНОПОДАНДОВ.....	60
И.Э. ВАРШАЛОМИДЗЕ, А.П. КРИВЕНЬКО. СИНТЕЗ РЕГИО- И СТЕРЕОИЗОМЕРНЫХ ТИЕНИЛСОДЕРЖАЩИХ ГЕКСАГИДРОИНДАЗОЛОВ	63
Н.А. ВАТОЛИНА, А.Н. АНДИН. АДДУКТ ДИМЕДОНА И В-БЕНЗОИЛАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В РЕАКЦИЯХ С АЗОТИСТЫМИ БИНУКЛЕОФИЛАМИ	66
В.А. ВОРОНКОВА, А.В. КОМКОВ, Л.С. ВАСИЛЬЕВ, В.А. ДОРОХОВ. СИНТЕЗ 2-ТРИХЛОРМЕТИЛПИРИМИДИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ВИЦИНАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННЫЕ АМИНО- И АЛКОКСИКАРБОНИЛЬНУЮ ГРУППЫ	67
А.Г. ГАВРИЛОВ, Н.Ф. КИРИЛЛОВ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 1-БРОМЦИКЛОГЕКСАН- И 1-БРОМЦИКЛОПЕНТАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С ЦИНКОМ И 1,5-ДИАРИЛПЕНТА-1,4-ДИЕН-3-ОНАМИ.....	69
А.И. ГОРБУНОВ, Т.М. ЧИГОРИНА. СИНТЕЗ И ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С ФРАГМЕНТОМ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННОГО ФЕНОЛА	70
А.И. ГОРБУНОВ, С.В. МИХАЙЛОВ. СИНТЕЗ И ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ 3,3',6,6'- ТЕТРАМЕТИЛ-1,8-ДИОКСООКТАГИДРОКСАНТЕНИЛ-9-(2,6-ДИ-трет-БУТИЛФЕНОЛА) И 9-(3,5-ДИ-трет-БУТИЛ-4-ГИДРОКСИФЕНИЛ)- 3,3',6,6'-ТЕТРАМЕТИЛДЕКАГИДРОАКРИДИНДИОНА-1,8	72
О.А. ГРИГОРЬЕВА, А.Ю. НИКИШИН, О.В. ФЕДОТОВА. ОКСОСОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОПИРАН-2-ОНОВОГО И 1,3-ЦИКЛОГЕКСАНДИОНОВОГО РЯДОВ В РЕАКЦИЯХ С ГИДРАЗИНОМ	73
В.С. ГРИНЁВ, А.Ю. ЕГОРОВА, Е.В. ЛЮБУНЬ. РЕАКЦИЯ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ 5'-АРИЛДИАЗЕНИЛ-БЕНЗО-1,4-ДИАЗА(1-АЗА-4-ОКСА)-БИЦИКЛО-[3.3.0]-ОКТАН-8-ОНОВ С СОЛЯМИ МЕДИ (II).....	75
Т.И. ГУБИНА, С.П. ВОРОНИН, <u>В.Г. ХАРЧЕНКО</u>. РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ФУРАНОВ В ТИФЕНЫ И СЕЛЕНОФЕНЫ, ЕЁ МЕХАНИЗМ	77
М.М. ДАВУДИ, А.Д. ШУТАЛЕВ. СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ОКСА-7,9-ДИАЗАСПИРО[4.5]ДЕКАНОВ	80
О.П. ДЕМИДОВ, И.В. БОРОВЛЕВ, С.В. ПИСАРЕНКО. СИНТЕЗ И ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ СОЛЕЙ 1-АЛКИЛ-1,3,7-ТРИАЗАПИРЕНИЯ	81
Е.С. ДЕНИСЛАМОВА, Ю.В. ШКЛЯЕВ, А.Н. МАСЛИВЕЦ. НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ МОНОЦИКЛИЧЕСКИХ 1Н-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЕНАМИНОВ.....	84
Ю.И. ДЕНИСОВА, Л.В. РЕКИНА, Т.А. СТРОГАНОВА, В.К. ВАСИЛИН. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[2,3-В]ПИРРОЛА НА ОСНОВЕ 3-БЕНЗОИЛЗАМЕЩЕННЫХ ТИОФЕНОВ ГЕВАЛЬДА	86
В.В. ДИДЕНКО, И.В. ЛЕДЕНЁВА, Х.С. ШИХАЛИЕВ. ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБОНИЛСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ ПИРАЗОЛО[1,5-С][1,2,4]ТРИАЗИНОВ	88
В.В. ДОЦЕНКО, К.А. ФРОЛОВ, С.Г. КРИВОКОЛЫСКО, <u>В.П. ЛИТВИНОВ</u>. РЕАКЦИЯ МАННИХА В РЯДУ ТИОЛАКТАМОВ И РОДСТВЕННЫХ S,N-БИНУКЛЕОФИЛЬНЫХ СУБСТРАТОВ – НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ БИЦИКЛИЧЕСКИХ И КОНДЕНСИРОВАННЫХ АЗОЛОВ И АЗИНОВ	91

В.В. ДОЦЕНКО, К.А. ФРОЛОВ, С.Г. КРИВОКОЛЫСКО, <u>В.П.ЛИТВИНОВ</u> . СИНТЕЗ ОКСИРАН-2-КАРБОКСАМИДОВ ОКИСЛЕНИЕМ 2-ЦИАНОТИОАКРИЛАМИДОВ И 2-ТИАЗОЛИЛАКРИЛОНИТРИЛОВ ПО РАДЗИШЕВСКОМУ	95
Я.Б. ДРЕВКО, О.В. ФЕДОТОВА. ПРОПАНОНИЛТЕТРАГИДРОНАФТАЛИНОНЫ В СИНТЕЗЕ АРОИЛСЕЛЕНОФЕНОВ	97
Р.О. ДЫРЕНКОВ, М.Л. КЛИНЧИНА, И.В. МАШЕВСКАЯ, А.Н. МАСЛИВЕЦ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-АРОИЛПИРРОЛО[2,1-А]ХИНОКСАЛИН-1,2,4-ТРИОНОВ С АРОИЛГИДРАЗИНАМИ.....	100
С.В. ЕГОРОВ, А.Г. ГОЛИКОВ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРИЛ(ГЕТАРИЛ)МЕТИЛЕНЦИКЛАНОНОВ С ДИНИТРИЛОМ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ	102
Е.С. ЕЛИСЕЕВ, П.П. ПУРЫГИН, Ю.П. ЗАРУБИН, И.А. САЛМАНОВА, Н.С. ДАНИЛОВА. КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ <i>СИН</i> - И <i>АНТИ</i> -КОНФОРМЕРОВ ДИ(1 <i>H</i> -АЗОЛИЛ-1)КАРБИМИНОВ	103
В.А. ЕРМОХИН, Н.А. КЛЕНОВА, А.К. КОРНЕВА, П.П. ПУРЫГИН. ВЛИЯНИЕ <i>N</i> -(1-АДАМАНТИЛКАРБОКСАМИДО)- И <i>N</i> -(1-АДАМАНТИЛАЦЕТАМИДО)-ПИРИДИНОВ НА СЕРОТОНИН-ИНДУЦИРОВАННУЮ АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ	106
В.А. ЕРМОХИН, Д.Г. ПАЛЬЦЕВ, П.П. ПУРЫГИН. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ <i>N</i> -(НИТРОФЕНИЛ)-АДАМАНТИЛ-1-КАРБОКСАМИДОВ И АДАМАНТИЛЗАМЕЩЕННЫХ <i>N</i> -(1-МЕТИЛПИРИДИНИЙ)ИОДИДОВ	108
В.В. ЗАЛЕСОВ, Н.В. КУТКОВАЯ, Н.А. ПУЛИНА, Н.А. РУБЦОВ, Р.Р. МАХМУДОВ, М.С. ДЕНИСОВ. СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ ПРЕВРАЩЕНИЙ 5-АРИЛ-2-ДИАЗО-1- <i>R</i> -1,3,5-ПЕНТАНТРИОНОВ	111
Ю.П. ЗАРУБИН, П.П. ПУРЫГИН, И.А. ИЛЬЧЁВА. ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕРМЕНТ-ЛИГАНДНЫХ КОМПЛЕКСОВ АДЕНОЗИНДЕЗАМИНАЗЫ С 2'-, 3'- И 5'-ЗАМЕЩЁННЫМИ АНАЛОГАМИ АДЕНОЗИНА МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА	112
А.П. КАДУЦКИЙ. СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ КОНДЕНСАЦИЕЙ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ С ЦИКЛИЧЕСКИМИ β -ДИКАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ В ПРИСУТСТВИИ ФОРМАЛЬДЕГИДА	116
И.Е. КАМНЕВА, А.Ю. ЕГОРОВА. СИНТЕЗ И СТЕРЕОХИМИЯ 5-ФЕНИЛ-3-(3- <i>R</i>)АЛЛИЛИДЕН-3 <i>H</i> -ФУРАН-2-ОНОВ.....	118
Л.С. КАЛАМБЕТОВА, Н.П. ОГОРОДНИКОВА, Н.Н. СТАРКОВА, Ю.И. РЯБУХИН. ИЗУЧЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО РАСТВОРЕНИЯ МЕДИ В ПРИСУТСТВИИ АЦЕТИЛАЦЕТОНА КАК ХЕЛАТИРУЮЩЕГО АГЕНТА	120
И.Н. КЛОЧКОВА. НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНСАМБЛИ НА ОСНОВЕ КАРБОНИЛЬНЫХ СУБСТРАТОВ И ТИОКАРБАМИДНЫХ РЕАГЕНТОВ.....	121
В.Б. КОВАЛЕВ, А.В. ВЕЛИКОРОДОВ. ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИЙ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ АЗОМЕТИНИЛИДОВ К ПРОИЗВОДНЫМ <i>N</i> -АРИЛКАРБАМАТОВ	126
Я.Г. КОЛЕВАТОВА, М.А. МЕНЬШОВА, Н.В. ПЧЕЛИНЦЕВА. 2,4-ДИАРИЛБИЦИКЛО[3.3.1]НОН-2-ЕН-9-ОНЫ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА.....	128
С.А. КОНЬКОВ, И.К. МОИСЕЕВ. ПОЛУЧЕНИЕ 1,3 И 1,4 ДИКЕТОНОВ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА. СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	130
Ю.Б. КОПТЕЛОВ. 1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ <i>N</i> -АРИЛМАЛЕИМИДОВ К (Z)-1-АРИЛМЕТИЛЕНПИРАЗОЛИДИН-1-ИЙ-2-ИД-3-ОНАМ.....	135
Ю.Б. КОПТЕЛОВ, С.П. САЙК, А.П. МОЛЧАНОВ. ГЕНЕРАЦИЯ <i>IN SITU</i> АЗОМЕТИНИМИНОВ СО СТРУКТУРНЫМ ФРАГМЕНТОМ 3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНА В ПРИСУТСТВИИ <i>N</i> -АРИЛМАЛЕИМИДОВ	139
Е.С. КОСТЕНКО, Е.А. КАЙГОРОВОДА, Л.Д. КОНЮШКИН. АЛЬДЕГИДОКИСЛОТЫ В СИНТЕЗЕ СОПРЯЖЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	141
Д.Ю. КОСУЛИНА, В.К. ВАСИЛИН, Е.Ю. ГНЕЗДИЛОВ, Г.Д. КРАПИВИН. НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[2,3- <i>b</i>]ПИРИДИНА С ФОРМИЛБЕНЗОЙНЫМИ КИСЛОТАМИ.....	143

Д.Ю. КОСУЛИНА, В.К. ВАСИЛИН, Т.А. СТРОГАНОВА, Г.Д. КРАПИВИН. КЕТОНЫ РЯДА ТИЕНО[2,3-В]ПИРИДИНА В СИНТЕЗЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРРОЛОВ.....	146
И.В. КРАВЦОВ, С.В. БАРАНИН, В.А. ДОРОХОВ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДИФТОРБОР- β -ДИКЕТОНАТОВ С АЦЕТАЛЯМИ АМИДОВ.....	148
И.В. КРАВЦОВ, С.В. БАРАНИН, В.А. ДОРОХОВ. СИНТЕЗ ДИ(ПИРАЗОЛ-3(5)-ИЛ)МЕТАНА И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....	150
Г.Д. КРАПИВИН, В.К. ВАСИЛИН, Д.Ю. КОСУЛИНА. МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА 1,3-ДИМЕТИЛ-7-ФЕНИЛ-7,7А-ДИГИДРОПИРИДО[3'',2'':4'',5'']-ТИЕНО[2',3':5,6]ПИРИМИДО[2,1-А]ИЗОИНДОЛ-6,12-ДИОНА.....	151
В.Б. КРИВОШЕЕВ, А.В. ВЕЛИКОРОДОВ, А.К. КУАНЧАЛИЕВА. СИНТЕЗ 2-МЕТИЛ-1-МЕТОКСИКАРБОНИЛ-5-МЕТОКСИКАРБОРБОКСАМИДО-3-(3-ПИРИДИНИЛКАРБОНИЛ)-1Н-ИНДОЛА	153
Н.М. КУЗЬМЕНКО, Т.А. КОВАЛЬЧУК. СИНТЕЗ РЕГИОИЗОМЕРНЫХ 3(5)-АРИЛ-5(3)-(2-АРИЛВИНИЛ)-НН-ПИРАЗОЛОВ НА ОСНОВЕ НЕНАСЫЩЕННЫХ ЭПОКСИКЕТОНОВ	155
А.Р. КУРБАНГАЛИЕВА, Л.С. КОСОЛАПОВА, О.А. ЛОДОЧНИКОВА, Е.А. БЕРДНИКОВ, Г.А. ЧМУТОВА. СИНТЕЗ И СТРУКТУРА НОВЫХ СЕРУСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ПИРРОЛИН-2-ОНА	157
А.В. КУРКИН, А.А. УТКИНА, М.А. ЮРОВСКАЯ. 1,3-ДИКАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА С ХИРАЛЬНЫМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ ПРИ АТОМЕ АЗОТА	161
Ю.М. ЛИТВИНОВ, А.М. ШЕСТОПАЛОВ. ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 5-МЕТИЛ-2,4-ДИОКСОПЕНТАНОВОЙ КИСЛОТЫ В СИНТЕЗЕ 2-АМИНО-4-АРИЛ-4Н-ПИРАНОВ	164
Ю.М. ЛИТВИНОВ, А.М. ШЕСТОПАЛОВ. ЧЕТЫРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПИРАНО[2,3-С]ПИРАЗОЛОВ	165
Н.Ю. ЛОГИНОВА, И.Ф. ГУНЬКИН. КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В СИНТЕЗЕ ОРГАНОФУЛЛЕРЕНОВ. СИНТЕЗ ФУЛЛЕРЕНПИРРОЛИДИНОВ.....	167
Л.И. МАРКОВА, Т.Н. СЕРДЮКОВА, М.В. САМАРСКИЙ. ОКСО-1,5-ДИКЕТОНЫ РЯДА 2-(3-ОКСОПРОПИЛ)-ЦИКЛОГЕКСАНДИОНА-1,3 В РЕАКЦИЯХ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЯ	170
И.И. МАРОЧКИН, В.В. ПЕТРОВ. РЕАКЦИИ АМИНОУРАЦИЛОВ С 2-АРИЛИДЕН 1,3-ИНДАНДИОНАМИ И АРИЛИДЕНМАЛОНОНИТРИЛАМИ.....	172
А.Н. МАСЛИВЕЦ, А.В. БАБЕНЫШЕВА, В.А. МАСЛИВЕЦ. ДИОКСОГЕТЕРОЦИКЛЫ И ГЕТЕРОКУМУЛЕНА НА ИХ ОСНОВЕ В РЕАКЦИЯХ С ДИЕНОФИЛАМИ.....	173
А.Н. МАСЛИВЕЦ, А.В. БАБЕНЫШЕВА, П.С. СИЛАЙЧЕВ, К.С. БОЗДЫРЕВА, Н.Л. РАЧЕВА, Е.С. ДЕНИСЛАМОВА, В.А. МАСЛИВЕЦ, Н.М. ТУТЫНИНА, И.Г. МОКРУШИН, З.Г. АЛИЕВ. РЕЦИКЛИЗАЦИИ И ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ ДИОКСОГЕТЕРОЦИКЛОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ НУКЛЕОФИЛОВ	176
В.А. МАСЛИВЕЦ, Н.М. ТУТЫНИНА, А.Н. МАСЛИВЕЦ. АРОИЛ(БЕНЗОКСАЗИНИЛ)КЕТЕНЫ В СИНТЕЗЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ	179
Ф.С. МЕЛКОНЯН, Н.Е. ГОЛАНЦОВ, А.П. ТОПОЛЬЯН, А.В. КАРЧАВА, М.А. ЮРОВСКАЯ. ОБЩИЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОФУРАН- И ИНДОЛ-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ.....	181
И.Г. МОКРУШИН, К.С. БОЗДЫРЕВА, А.Н. МАСЛИВЕЦ. НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ И ТЕРМОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 3-АРОИЛПИРРОЛО[1,2-А]ХИНОКСАЛИН-1,2,4(5Н)-ТРИОНОВ	185
Т.А. НЕВОЛИНА, М.Г. УЧУСКИН, В.А. ЩЕРБИНIN, А.В. БУТИН. СИНТЕЗ 2-ПИРРОЛИЛМЕТИЛАМИНОВ ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНА	186
Д.Д. НЕКРАСОВ, Н.Ю. ЛИСОВЕНКО. МЕТОДЫ СИНТЕЗА 4,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ТИОФЕН-2,3-ДИОНОВ	188
О.Н. НЕЧАЕВА, А.В. СОКОЛОВ, П.П. ПУРЫГИН, И.К. МОИСЕЕВ. СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ α -КЕТОНИТРИЛОВ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА.....	191
С.Б. НОСАЧЕВ, Е.А. ПИЧУГИНА, Е.А. ТЫРКОВА, А.Г. ТЫРКОВ. СИНТЕЗ НОВЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ 4-ФЕНИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-5-КАРБОНИТРИЛОВ	194

С.Б. НОСАЧЕВ, Е.А. ТЫРКОВА, Н.А. ЩУРОВА, А.Г. ТЫРКОВ. СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ЗАМЕЩЕННОГО 6-ФЕНИЛ-1Н-.....	195
В.В. ПАКАЛЬНИС, И.В. ЗЕРОВА, С.И. ЯКИМОВИЧ. 5-ГИДРОКСИ-2-ПИРАЗОЛИНЫ НА ОСНОВЕ ФТОРИРОВАННЫХ 1,3-ДИКЕТОНОВ И АЦИЛГИДРАЗИНОВ: КОНФИГУРАЦИОННЫЕ РАВНОВЕСИЯ.....	196
В.В. ПАКАЛЬНИС, И.В. ЗЕРОВА, С.И. ЯКИМОВИЧ, В.В. АЛЕКСЕЕВ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТРИФТОРАЦЕТИЛАЦЕТОНА С АЦИЛГИДРАЗИНАМИ	199
Д.В. ПЕНИНА, М.А. ЯКОВЛЕВА, П.С. РОМАНОВ, М.Ю. КРЫСИН, А.С. СОЛОВЬЕВ. РЕЦИКЛИЗАЦИЯ АРИЛМЕТИЛЕНОКСАЗОЛОНОВ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С ЕНАМИНОКАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ	202
Д.Ю. ПЕТРОВ, З.П. БЕЛОУСОВА, И.А. ПОТАПОВА, П.П. ПУРЫГИН. ИЗУЧЕНИЕ ГИДРОЛИТИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ N-АЗОЛИДОВ БЕНЗОЛСУЛЬФОКИСЛОТЫ.....	203
А.А. ПЕТРОВ, А.Н. КАСАТОЧКИН, Е.Е. ЕМЕЛИНА. ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ 5(3)-АМИНОПИРАЗОЛОВ, АЛЬДЕГИДОВ И ЦИКЛОАЛКАНОНОВ	205
А.С. ПИЛИПЕНКО, А.В. ФИНЬКО, А.А. МИЛИЧ, А.В. БУТИН. ФУРАН КАК ФОРМАЛЬНЫЙ ЭКВИВАЛЕНТ 1,3-ДИКЕТОНА В СИНТЕЗЕ БЕНЗАННЕЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ	207
Е.В. ПИМЕНОВА. АРОИЛПИРОВИНОГРАДНЫЕ КИСЛОТЫ КАК СН-НУКЛЕОФИЛЫ В РЕАКЦИИ С 1-АРИЛ-3-ФЕНИЛ-4,5-ДИГИДРО-4,5-ПИРАЗОЛДИОНАМИ	208
С.В. ПЛОТНИКОВ, Б.И. ДРЕВКО, В.Г. МАНДЫЧ, М.Л. НИКУРАШИНА. ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИЙ 1,5-ДИФЕНИЛ-3-СЕЛЕНАПЕНТАНДИОНА-1,5 В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ ГАЛОГЕНОВОДОРОДОВ.....	210
Н.В. ПОПЛЕВИНА, В.С. КОСЯКИН, Э.А. ГРИГОРЬЕВА, А.П. КРИВЕНЬКО. РЕАКЦИИ ОКСОЦИКЛОГЕКСАНДИКАРБОКСИЛАТОВ И ДИАЦЕТИЛЦИКЛОГЕКСАНОНОВ С 3-АМИНО-1,2,4-1Н-ТРИАЗОЛОМ	212
Н.А. ПУЛИНА, Н.Е. ГАВРИЛОВА ¹ , В.В. ЗАЛЕСОВ. N-(5-R-2-ТИАЗОЛИЛ)АМИДЫ 4-АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-2-БУТЕНОВЫХ КИСЛОТ В РЕАКЦИЯХ С ДИАЗОСОЕДИНЕНИЯМИ	214
Н.В. ПЧЕЛИНЦЕВА. НЕПРЕДЕЛЬНЫЕ 1,5-ДИКЕТОНЫ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА.....	217
Т.А. РАДЮШКИНА, Б.И. ДРЕВКО. ФОТОХИМИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ СЕРУ- И СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ 1,5-ДИКЕТОНОВ.....	221
А.К. РАМАЗАНОВ, В.С. КОЧУБЕЙ, О.Г. РОДИН, В.П. ПЕРЕВАЛОВ. ПОИСК НОВЫХ GPCR-РЕЦЕПТОРОВ НЕПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-СПИРО-(2,3-ДИГИДРО-1Н-ХИНОЗАЛИН-4-ОН)-2'-(ОКТАГИДРО-ЦИКЛОПЕНТА[С]ПИРРОЛА) И 1,2,3,3А,9,9А-ГЕКСАДГИДРО-4Н-2,4-ДИАЗА-ПЕНТАЛЕНО[4,5-В]-ИНДЕНА	223
Н.Л. РАЧЁВА, А.Н. МАСЛИВЕЦ, З.Г. АЛИЕВ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗИНТРИОНОВ С ЕНАМИНАМИ – СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СПИРО-БИС-ГЕТЕРОЦИКЛОВ	224
П.С. РОМАНОВ, ФАМ ТХИ ХОНГ ЗУЕН, М.Ю. КРЫСИН, Х.С. ШИХАЛИЕВ. СИНТЕЗ 2-ГЕТЕРИЛ-5-АРИЛ-3,4,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОПИРИДО[2,3- <i>D</i>]ПИРИМИДИН-4,7-ДИОНОВ НА ОСНОВЕ 6-АМИНОПИРИМИДИН-4-ОНОВ	228
Н.Н. РОМАНОВА, И.И. РЫБАЛКО, Н.В. ЗЫК. ЭКОЛОГИЧЕСКИ ЧИСТЫЕ МНОГОКОМПОНЕНТНЫЕ СИНТЕЗЫ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....	232
А.Е. РУБЦОВ, О.А. БЫСТРИЦКАЯ, Н.В. КУТКОВАЯ, Р.Р. МАХМУДОВ, Т.Ф.ОДЕГОВА, В.В. ЗАЛЕСОВ. 5-АРИЛ-3-ИМИНО-3Н-ФУРАН-2-ОНЫ КАК СИНТОНЫ ДЛЯ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....	237
В.Д. РУМЯНЦЕВА, С.В. ЦУКАНОВ, Н.В. РОЩИНА, А.Ф. МИРОНОВ. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ФОРМИЛПРОИЗВОДНЫХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ ИЗОМЕРНЫХ ТЕТРААНИЗИЛПОРФИРИНОВ	239
А.В. РЫЖАКОВ, Л.Л. РОДИНА, А.А. НИКОЛАЕВА. 2,2-ДИХЛОР-5,6-ДИЦИАНОБЕНЗОХИНОН КАК КОМПОНЕНТ ИОН-РАДИКАЛЬНЫХ СОЛЕЙ С ВЫСОКОЙ ЭЛЕКТРОПРОВОДИМОСТЬЮ	242
А.В. САПЕГИН, А.В. СМЕРНОВ, А.В. ИВАЩЕНКО, М.В. ДОРОГОВ. СИНТЕЗ НОВЫХ КАРБОНИЛСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ КЛАССА ПИРИДОБЕНЗОКСАЗЕПИНОНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАКЦИИ ДЕНИТРОЦИКЛИЗАЦИИ	245

В.Н. САХАРОВ, А.В. СМЕРНОВ, М.В. ДОРОГОВ, Т.А. ХРИСТОЛЮБОВА. РЕАКЦИЯ ДЕНИТРОЦИКЛИЗАЦИИ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИБЕНЗОКСАЗЕПИНОНА.....	247
Л.А. СВИРИДОВА, А.Н. ТАВТОРКИН, К.А. КОЧЕТКОВ. ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ АМИНИРОВАНИЕ КАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛИДИНОВОГО РЯДА.....	249
П.С. СИЛАЙЧЕВ, М.В. ДМИТРИЕВ, З.Г. АЛИЕВ, А.Н. МАСЛИВЕЦ. РЕЦИКЛИЗАЦИИ 1-АРИЛ-4-ИЗОПРОПОКСАЛИЛ-5-ФЕНИЛ-1 <i>H</i> -ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АРИЛАМИНОВ И <i>N</i> -ЗАМЕЩЕННЫХ 3-АМИНО-5,5-ДИМЕТИЛЦИКЛОГЕКС-2-ЕНОНОВ.....	250
И.М. СКВОРЦОВ. О КОНФОРМАЦИОННОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ПИРРОЛИЗИДИНОВ ПО ТИПУ СОЧЛЕНЕНИЯ ПЯТИЧЛЕННЫХ КОЛЕЦ	253
О.Ю. СЛАБКО, К.Х. КУЛАЕВА, Н.В. АГЕЕНКО, В.А. КАМИНСКИЙ. НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ МЕТИЛЕНХИНОНИМИНЫ НА ОСНОВЕ ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....	258
М.П. СМЕРНОВ, А.Н. ВАСИЛЬЕВ, А.Н. ЛЫЩИКОВ, О.Е. НАСАКИН. ФОСФОРИЛИРОВАННЫЕ КЕТОНЫ В СИНТЕЗЕ ЦИАНОСОДЕРЖАЩИХ ПИРАНОВ.....	260
В.В. СОРОКИН. СТРОЕНИЕ ПОЛИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЦИКЛОГЕКСАНОВОГО РЯДА И ПРОДУКТОВ ИХ РЕАКЦИЙ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ.....	262
В.Е. СУББОТИН, В.В. СОРОКИН, А.П. КРИВЕНЬКО. СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ АЦЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОГЕКСАНОНКАРБОКСИЛАТОВ	265
И.В. ТАЙДАКОВ, С.С. КРАСНОСЕЛЬСКИЙ. НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ ИЗОМЕРНЫХ 3(5)-ТРИФТОРМЕТИЛ-5(3)-(БРОММЕТИЛ)ИЗОКСАЗОЛОВ.....	267
В.Н. ТЕСЛЯ, Е.И. ГРИГОРЬЕВА, А.Н. ВАСИЛЬЕВ, М.П. ОСИПОВА, Т.В. ВАСИЛЬЕВА. ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ФОСФОРИЛИРОВАННОГО ВАНИЛИНА	269
E. TRUSHINA, C.T. MCMURRAY. MUTANT HUNTINGTIN PROTEIN CAUSES AXONAL TRAFFICKING DEFECT IN HUNTINGTON'S DISEASE	272
А.Н. ТУМАНИН, В.А. ОСЯНИН, П.П. ПУРЫГИН. РЕАКЦИИ ФЕНОЛЬНЫХ ОСНОВАНИЙ МАННИХА ИНДОЛЬНОГО РЯДА С 1 <i>H</i> -АЗОЛАМИ	274
Н.М. ТУТЫНИНА, В.А. МАСЛИВЕЦ, А.В. БАБЕНЬШЕВА, А.Н. МАСЛИВЕЦ. РЕЦИКЛИЗАЦИИ ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗИНТРИОНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ CH_3NH 1,3-БИНУКЛЕОФИЛОВ – МЕТОД ПОСТРОЕНИЯ СПИРО-БИС-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ	276
Т.В. ТЮРИНА, Д.Г. КИМ. СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ БРОМЦИКЛИЗАЦИИ 2-АЛЛИЛТИО-6-МЕТИЛ-4(3 <i>H</i>)-ПИРИМИДИНОВ.....	279
А.А. ФЕСЕНКО, П.А. СОЛОВЬЕВ, А.Д. ШУТАЛЕВ. НОВЫЙ ОБЩИЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ 5-АЦИЛ-И 5-АРИЛСУЛЬФОНИЛЗАМЕЩЕННЫХ 1,2-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2-ОНОВ	280
В.И. ФИЛЯКОВА, Н.С. БОЛТАЧЕВА, Г.А. МОКРУШИНА, Е.Б. ЛЕТОВА. ФТОРАЛКИЛСОДЕРЖАЩИЕ 1,3-ДИКЕТОНАТЫ ЛИТИЯ В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА	284
Ю.А. ФОМИНА, А.П. КРИВЕНЬКО. О РЕГИОНАПРАВЛЕННОСТИ РЕАКЦИЙ 2-АРИЛМЕТИЛЕН-6-ТИЕНИЛМЕТИЛЕНЦИКЛОГЕКСАНОНОВ С ГИДРАЗИНАМИ	289
К.А. ФРОЛОВ, В.В. ДОЦЕНКО, С.Г. КРИВОКОЛЫСКО, <u>В.П. ЛИТВИНОВ</u> . АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ СЕЛЕНОЛАКТАМОВ И ПИРИДИН-2-СЕЛЕНОЛАТОВ: УДОБНЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,5-СЕЛЕНАДИАЗИНА И СОЕДИНЕНИЙ С СЕЛЕНОЛАКТАМНОЙ ФУНКЦИЕЙ	291
В.В. ХАЛТУРИНА, Ю.В. ШКЛЯЕВ, З.Г. АЛИЕВ, А.Н. МАСЛИВЕЦ. КАРБОНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНОВ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ	293
С.Г. ХОЛЗИНЕВ, В.Ю. ЧЕТВЕРИКОВ, Ж.В. КАЗАРЯН, Б.И. УТРАК. СТЕРЕОНАПРАВЛЕННЫЕ РЕАКЦИИ <i>N</i> -ЗАМЕЩЕННЫХ 4- <i>H</i> -3-АМИНОПИРАЗОЛОВ С РАЗЛИЧНЫМИ КЕТОЭФИРАМИ.....	296
О.М. ЦИВИЛЕВА, О.Е. МАКАРОВ, А.Н. ПАНКРАТОВ, В.Е. НИКИТИНА, В.Г. БАБИЦКАЯ, В.В. ЩЕРБА. КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В БИОСИНТЕЗЕ ГЛИКОЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИТА <i>LENTINUS EDODES</i>	297
Ф.А. ЦИУНЧИК, В.Т. АБАЕВ, А.В. БУТИН. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ РЕАКЦИИ ИЗОТИОЦИОНАТНОЙ ГРУППЫ И ФУРАНА В УСЛОВИЯХ РЕКЦИИ ФРИДЕЛЯ-КРАФТСА	301

В.В. ЧАДИНА, Т.В. АНИСЬКОВА, А.Ю. ЕГОРОВА. 6-АМИНО-4Н-ФУРО[2,3-В]ПИРАН-5-КАРБОНИТРИЛЫ В РЕАКЦИИ С АЦЕТОУКСУСНЫМ ЭФИРОМ И АЛКОГОЛИЗА.	302
В.Ю. ЧЕТВЕРИКОВ, С.Г. ХОЛЗИНЕВ, Ж.В. КАЗАРЯН, Б.И. УГРАК. КАРБЭТОКСИ-МЕТИЛЕНКЕТОЭФИРЫ В СИНТЕЗЕ 3-КАРБОКСИПИРИМИДИНОВ.	304
А.С. ЧУВАШЛЕВ, Д.В. КРЫЛЬСКИЙ, Х.С. ШИХАЛИЕВ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 5-АМИНО-3-МЕТИЛ-4-ФЕНИЛПИРАЗОЛА С ИЗАТОВЫМ АНГИДРИДОМ	305
С.А. ШИПИЛОВСКИХ, А.Е. РУБЦОВ, В.В. ЗАЛЕСОВ. СИНТЕЗ 4-АРИЛ-2-ГЕТЕРИЛАМИНО-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ.	306
А.Д. ШУТАЛЕВ. ОБЩИЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ 5-ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ 2,3,6,7-ТЕТРАГИДРО-1Н-1,3-ДИАЗЕПИН-2-ОНОВ.	307
Н.И. ЯСТРЕБОВА, П.Е. БЕЛЯКОВ, А.С. ЧАСОВСКИХ. СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ХАЛЬКОГЕНПИРИЛОЦИАНИНОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ С АМИНАМИ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ.	309
АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ	313
СОДЕРЖАНИЕ	317

Научное издание

**КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

Сборник научных трудов

Под редакцией профессора *А.П.Кривенько*

Издательство «Научная книга»

Отпечатано в ООО «Фиеста-2000».
410066, Саратов, 7-я Дачная, левая сторона,
Помещение Картпредприятия. Тел. 33-79-35.